Série U.
N° d'ordre : 95

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Mention : Sciences.

PAR

P. DANMANVILLE

INGÉNIEUR CHIMISTE DE L'INSTITUT DE CHIMIE DE ROUEN

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de la Physiologie de la créatinine et de la créatine.**

2me THÈSE : **Proposition donnée par la Faculté.**

Soutenues le 27 FÉV. 1932 **devant la Commission d'Examen.**

MM. TERROINE, *Président.*
CORNEC, BONNET. *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1931

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548008_0015

Série U.

N° d'ordre : 95

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Mention : Sciences.

PAR

P. DANMANVILLE

INGÉNIEUR CHIMISTE DE L'INSTITUT DE CHIMIE DE ROUEN

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de la Physiologie de la créatinine et de la créatine.**

2me THÈSE : **Proposition donnée par la Faculté.**

Soutenues le 27 FÉV. 1932 devant la Commission d'Examen.

MM. TERROINE, *Président.*

CORNEC, BONNET. } *Examinateurs.*

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1931

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen..... E. ROTHÉ, Professeur de Physique du Globe.
Doyens honoraires.... E. BATAILLON, P.-Th. MULLER
Professeurs honoraires FRÉCHET, G. FRIEDEL, GAULT, GIGNOUX et H. VILLAT.

Professeurs.....	G. VALIRON.....	Analyse supérieure.
	P. WEISS.....	Physique générale.
	H. OLLIVIER.....	Physique générale.
	L. HACKSPILL....	Chimie minérale.
	E. TOPSENT... ..	Zoologie et Anatomie comparée.
	C. HOUARD.....	Botanique.
	E. TERROINE.....	Physiologie générale.
	J. DE LAPPARENT.	Minéralogie et Pétrographie.
	E. CHATTON	Biologie générale.
	R. THIRY...	Mécanique rationnelle.
	G. CERF.....	Calcul différentiel et intégral.
	G. DUBOIS.....	Géologie et Paléontologie.
	G. RIBAUD.....	Physique expérimentale.
	P. FLAMANT	Mathématiques générales.
	E. CORNEC..	Chimie générale.
	M. FAILLEBIN....	Chimie organique.
	A. DANJON.....	Astronomie.
	DE BEAUCHAMP..	Biologie générale.
	L. BOUNOURE ...	Zoologie.
	G. FOEX.....	Physique générale.
	CHERMEZON	Botanique.
	G. REMPP.....	Physique du Globe.
	R. ROMANN	Chimie physique et électrochimie.
	J. LACOSTE.....	Physique du Globe.
	H. MILLOUX.....	Mathématiques.
Maîtres de Conférences....	Ch. STAEHLING..	Chimie appliquée.
	G. HUGEL.....	Chimie du pétrole.
	H. WEISS	Physico-Chimie du pétrole.
	P. SOLEILLET....	Physique mathématique.
	R. BONNET.....	Physique et Chimie biologiques.
	J. JUNG...	Géologie du Pétrole.
	A. ROUSSEL.....	Mathématiques générales.
	A. CHRETIEN.....	Chimie appliquée.
	J. MARESQUELLE	Botanique.
	H. CARTAN.....	Mathématiques.
	N.....	Minéralogie.

Secrétaire..... G. CUVIER.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS.

En témoignage de toute l'affection que j'ai pour eux.

INTRODUCTION.

L'étude de la physiologie des corps créatiniques, qui pourrait paraître un sujet assez restreint, a tenté un nombre considérable de chercheurs. L'index bibliographique de l'ouvrage fondamental de HUNTER « Creatine and Creatinine » paru en 1928 renferme 834 références.

C'est qu'en réalité ce que les physiologistes attendent de cette étude, ce ne sont pas des connaissances strictement limitées à ces corps, mais bien une vue plus profonde du métabolisme tout entier.

Si, comme FOLIN l'affirme et comme cela fut admis ensuite sans conteste par la quasi-unanimité des physiologistes, la créatinine est un représentant qualifié du métabolisme azoté endogène, connaître les lois de formation de ce corps, c'est saisir les lois générales du métabolisme azoté.

Mais en est-il bien ainsi ? La production de la créatinine, qui paraît bien être uniquement d'origine endogène, est-elle étroitement liée au métabolisme azoté endogène total au point qu'elle en peut être, à elle seule, le représentant ? Les observations de MAC COLLUM et HOAGLAND qui ne la voient pas varier cependant que la dépense azotée endogène double sous l'influence de l'ingestion d'acides ; celles de TERROINE et de ses collaborateurs qui relèvent sa fixité lorsqu'une administration d'albumines déficientes surajoutée à une alimentation glucidique abaisse de 60 p. 100 la perte azotée totale de l'organisme n'incitent-elles pas au contraire à penser que la formation de la créatinine est autonome, indépendante des autres opérations du métabolisme azoté endogène ?

D'autre part, les relations entre créatine et créatinine restent encore fort obscures. Certains voient un lien étroit entre ces deux corps, le premier n'étant qu'une étape vers le se-

cond ; d'autres, au contraire, croient à une indépendance très grande, sinon complète, entre les processus qui aboutissent à leur formation. En particulier la controverse est vive entre les physiologistes qui font de la production de créatine une conséquence de la dégradation azotée endogène et exogène et ceux qui refusent de reconnaître aucune parenté entre cette production et le métabolisme protéique.

Le présent travail, entrepris sous la direction de M. le Professeur TERROINE, a pour origine le désir d'apporter quelques faits nouveaux dans la discussion de ces divers problèmes.

Trouverai-je ici les mots qui conviennent pour exprimer comme je l'éprouve toute ma reconnaissance à mon Maître Monsieur le Professeur TERROINE, Directeur de l'Institut de Physiologie Générale ? Envoyé à Strasbourg durant mon service militaire, venant de finir mes études de Chimie, j'ai été amené à suivre ses cours. Ses remarquables leçons de Physiologie telles qu'il nous les exposait, où la Physico-chimie et la chimie devenaient si vivantes, m'ont attiré vers l'étude de cette science.

Je le remercie d'avoir bien voulu d'abord m'accueillir dans son laboratoire et de m'avoir offert ce passionnant sujet de travail que j'ai pu mener à bien grâce aux directives et aux conseils qu'il m'a continuellement prodigués avec tant de bienveillance. Sachant si bien d'un mot éclairer une question et détachant tous les enseignements et toutes les conclusions que l'on peut tirer d'une expérience analytique, je dus reconnaître que la méthode de travail et de raisonnement qu'il nous inculque, m'a depuis servi de nombreuses fois dans mes recherches.

Quelle n'a été aussi mon admiration pour l'installation et l'organisation des laboratoires d'expériences due entièrement à Monsieur le Professeur TERROINE, où tous les appareils d'analyses les plus modernes sont réunis.

Il m'est agréable aussi de remercier Monsieur BONNET Maître de Conférences, et Mlle G. MOUROT, assistante, qui par leurs expériences et leur affectueuse collaboration ont contribué à la mise au point de ce travail.

CHAPITRE PREMIER.

L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et dans l'inanition.

§ 1.— Objet du travail.

La multiplicité des études entreprises sur l'excrétion des corps créatiniques au cours d'états nutritifs variés et, singulièrement, pendant l'inanition est loin d'avoir permis de résoudre avec certitude tous les problèmes touchant à ces corps, parfois même les plus simples d'entre eux. Dans bien des cas, l'absence d'une base fixe de comparaison nous paraît à l'origine de l'insécurité des conclusions. Pour nous, cette base de comparaison doit être la dépense azotée endogène minima. C'est elle d'ailleurs que proposent comme terme de comparaison, Terroine, Mlles Boy, Champagne et Mourot [28] pour toute étude de métabolisme azoté. Nous croyons donc nécessaire de discuter à nouveau, sur cette base, les nombreuses questions que pose la physiologie des corps créatiniques.

1. — L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima.

1° **Constance d'excrétion de la créatinine ou fluctuations quotidiennes étendues.** — La qualité de représentant exact du métabolisme endogène, assignée par Folin [6] à la créatinine urinaire, a paru, aux yeux de la plupart des physiologistes, devoir entraîner comme conséquence nécessaire une remarquable constance d'excrétion. En est-il réellement ainsi ? Si l'on écarte les variations rapides qui peuvent être dues à des modifications du travail rénal et non de la production, si l'on s'adresse à la secrétion des 24 heures, observe-t-on la constance quotidienne

d'excrétion affirmée par Folin ? Si son existence a été fréquemment constatée, d'importantes réserves ont toutefois été formulées.

Dans son ouvrage remarquable « *Creatine and Creatinine* » auquel nous nous référerons bien souvent, Hunter [10, p. 115] met en évidence, à l'aide de valeurs empruntées à Folin, des variations quotidiennes de 10 p. 100 sur un même homme. Au cours d'une période d'alimentation sans viande et toujours sur l'homme, Schulz [24] relève des différences de 23 p. 100 dans les valeurs extrêmes. Et Zwarenstein [35] conclut d'observations analogues que l'excrétion quotidienne de créatinine n'est point une constante aussi remarquable qu'il a été couramment accepté. Chez le chien, Towles et Voegtlin [31] admettent une variabilité normale de 30 p. 100 lors d'une alimentation sans créatine.

Toutefois, même s'ils n'apportent point de créatine, les régimes alimentaires adoptés par les auteurs précités peuvent être cause de troubles parce que plus ou moins riches en matières protéiques. Si les substances protéiques sont génératrices de créatine, si la créatine est partiellement transformée en créatinine, si la formation et le rejet de cette dernière comportent un certain temps de latence — faits qui, tous, ont été affirmés — des variations de l'excrétion de créatinine ne correspondraient pas nécessairement à des variations de la production endogène de ce corps.

La discussion précise du problème de la constance quotidienne d'excrétion de la créatinine exige donc que soit limitée avec certitude la formation de ce corps à sa production strictement endogène. Dans ce but, il faut administrer une alimentation sans matières protéiques, mais couvrant la totalité des besoins énergétiques, pendant une période assez longue. C'est ce qu'ont fait, entre autres, Mac Collum et Hoagland [11], Gross et Steenbock [8], Garot [7], tous chez le porcelet. Chez le sujet 1 de Gross et Steenbock, on relève des valeurs extrêmes de 0.772 et 0.945 soit une variation de 22 p. 100 ; chez le sujet 2, de 0.507 et 0.595 soit une variation de 17 p. 100.

Les valeurs ci-dessous, empruntées à Garot, et relatives à des périodes expérimentales au cours desquelles l'alimentation organique est exclusivement glucidique, manifestent des variations encore plus importantes :

	Créatinine préformée			
	Val. min.	Val. max.	Différence	Différence p. 100
Porc n° 1...	0,3639	0,5743	0,2104	57
Porc n° 2...	0,3699	0,5434	0,1735	46
Porc n° 3...	0,2875	0,3966	0,1091	37
Porc n° 4...	0,2997	0,3450	0,0453	25

Mais ces variations sont peut-être beaucoup plus apparentes que réelles. Le volume d'urine recueilli varie, lui aussi, dans des limites étendues. Il représente sans doute tantôt plus et tantôt moins que le métabolisme quotidien.

Il était donc indispensable de préciser la grandeur des fluctuations quotidiennes de la créatininurie dans la dépense azotée minima en limitant avec certitude les quantités d'urines recueillies à celles exprimant le métabolisme des 24 heures. C'est la première étude que nous ayons entreprise, la poursuivant sur des sujets jeunes afin d'y joindre celles des fluctuations simultanées de la créatinurie.

2° **L'excrétion de la créatinine est-elle une constante caractéristique ou présente-t-elle d'importantes variations individuelles ?** — La réponse à cette question nécessite la comparaison de sujets de taille très voisine, des différences dans la proportion relative des divers tissus ou dans la grandeur de la dépense énergétique pouvant entraîner des modifications du taux de la créatinine. Chez deux porcelets de 28 kg., Gross et Steenbock trouvent une excrétion quotidienne, moyenne d'une assez longue période, de 0.841 chez l'un et 0.555 chez l'autre. Deux animaux de 13 kg.,5 soumis à un régime alimentaire identique rejettent, l'un étudié par Terroine, Bonnet, Chotin et Mlle Mourot [27] 245 mg., et l'autre étudié par Garot [7] 344 mg. ; deux autres de 16 kg. recevant également une même alimentation, toujours sans créatine et sans azote, excrètent le premier 452 mg. (Garot) et le second 387 (Terroine, Bonnet, Chotin et Mlle Mourot). Les recherches de Mitchell et Carmann [15] attribuent à des rats variant de 70 à 120 g. une excrétion de 20 à 30 mg. par kg./24 heures, dans la dépense azotée minima. Sans doute si l'on admet la doctrine d'après laquelle la créatine doit entrer en ligne de compte lorsqu'il s'agit d'animaux en croissance, peut-on ne pas accepter la correction de ces chiffres. Mais la somme « créatinine + créatine » n'est pas plus constante que la créatinine seule, ainsi qu'il appert des valeurs réunies ci-dessous ;

	Poids de l'animal	Créatinine	Créatine	Somme
	—	—	—	—
D'après Terroine, Bonnet, Chotin et Mourot	13,5	245	116	361
D'après Garot	13,5	344	47	391
D'après Terroine, Bonnet, Chotin et Mourot	16	387	77	464
D'après Garot	16	452	150	602

Toutefois, on ne saurait admettre l'existence de variations considérables. Terroine et Garot [29] ont montré, en effet, que chez les représentants adultes des diverses espèces de mammifères, l'excrétion de créatinine est fonction de la grandeur de la dépense énergétique. Il ne peut donc y avoir confusion entre des espèces dont l'activité des échanges est nettement différente. Il était alors intéressant de préciser l'étendue des variations sur une espèce déterminée. Nous avons, dans ce but, relevé le taux d'excrétion des composés créatiniques chez un nombre important de sujets.

3° **La créatinine est-elle un représentant qualifié du métabolisme azoté endogène ?** — Que la créatinine urinaire donne une image exacte de la grandeur du métabolisme azoté endogène, c'est ce que, d'après l'affirmation de Folin, presque tous les physiologistes ont accepté. Tout récemment encore, analysant une investigation de Elmer Berry de la constitution de l'urine, M. Rubner [23] adopte cette opinion. Opinion toujours fondée sur une seule et même constatation : la plus ou moins grande richesse de l'alimentation en matières protéiques ne modifie pas la production de créatinine de l'adulte. Et pourtant cette constatation prouve simplement que l'utilisation des matières protéiques ingérées n'est pas suivie par une formation de créatinine et non qu'il y a un lien quantitatif obligatoire entre dépense azotée endogène et créatinine.

Pour affirmer que la créatinine est bien un représentant qualifié du métabolisme endogène, il eut fallu montrer que des modifications de la grandeur de ce métabolisme, sous l'action des causes diverses qui les peuvent provoquer, sont accompagnées par des modifications corrélatives et directement proportionnelles du taux de la créatinine.

Or, Terroine a précisément appelé l'attention sur le fait contraire. Des augmentations ou des diminutions de la dépense azotée endogène laissent indifférente la production de créatinine :

— l'administration de 10 g. d'acide benzoïque à des animaux placés au niveau de la dépense azotée minima fait passer l'excrétion azotée totale de 2 g.,40 à 5 g.,44 cependant que la créatinine ne bouge pas (Mac Collum et Hoagland, [12]).

— la considération interspécifique des mammifères adultes amène à formuler une loi de proportionnalité directe entre la dépense azotée minima et la dépense énergétique minima (Terroine et Mme Sorg-Matter, [30]) tandis que la créatinine varie bien dans le même sens que cette dernière, en fonction de la taille, mais beaucoup moins rapidement qu'elle (Terroine et Garot).

— même en laissant de côté le rôle discuté des sels ammoniacaux dans la couverture partielle du besoin azoté, il est impossible de refuser aux albumines déficientes du type de la gélatine une action d'épargne sur le bilan azoté ; or, une telle épargne n'est accompagnée d'aucune modification de la créatinine (Terroine, Bonnet, Chatin et Mlle Mourot).

De tous ces faits, Terroine conclut que le métabolisme azoté endogène total est très vraisemblablement la somme d'opérations multiples, indépendantes. En conséquence, l'un des constituants de l'urine, en l'espèce la créatinine, ne saurait donner à lui seule une image fidèle du métabolisme endogène total.

Il est possible d'apporter à cette discussion de nouveaux éléments par la simple comparaison de divers individus d'une même espèce, tous amenés au niveau de leur dépense azotée minima. En effet, si, dans ces conditions, et après avoir étudié la question préalablement posée, des variations individuelles assez étendues étant relevées, ou bien elles restent en un rapport fixe avec le bilan azoté et nous aurons là un argument en faveur de la doctrine de Folin, ou bien au contraire le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N total}}$ sera variable et ce sera une nouvelle preuve de l'indépendance des processus générateurs de la créatinine dans l'ensemble du métabolisme azoté et de l'inaptitude de la créatinine à représenter le métabolisme endogène total.

4° **Lieu d'origine de la créatinine.** — Un grand nombre d'auteurs ne voient, dans la créatinine normalement excrétée qu'un produit de transformation de la créatine présente dans les tissus. Bien que la créatine soit largement répandue dans l'organisme, le muscle en est le principal détenteur et l'on a souvent voulu traduire, par la créatinine, l'intensité du métabolisme musculaire. Pour qu'il en soit ainsi, le rapport de l'azote de la

créatinine à l'azote total de l'urine ne doit pas être supérieur à celui de l'azote de la créatine à l'azote total du muscle.

Un rapport urinaire significatif, exempt de toute cause externe d'erreur, ne peut être établi que dans la dépense azotée minima. Or, Deuel, Sandiford et Boothby [4] réalisant cette condition pendant un temps prolongé sur un homme, voit le rapport $\frac{N \text{ créatinine}}{N \text{ total}}$ atteindre le chiffre étonnant de 33 à 35 p. 100 alors que la valeur moyenne du rapport $\frac{N \text{ créatine}}{N \text{ total}}$ du muscle est de 4 %. Il faudrait donc admettre que la part de la créatine du muscle, et à plus forte raison celle des autres tissus, est bien faible dans la production de la créatinine urinaire.

Mais avant de conclure, il est indispensable de procéder à la mesure de ce rapport chez d'autres espèces afin de voir s'il présente une valeur uniforme ou s'il constitue une constante spécifique. Nous l'avons donc déterminé sur le Porc et sur le Rat.

II. — L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans l'inanition.

1° **La créatinurie de l'inanition ; généralité du phénomène.** — De multiples travaux sur de multiples espèces ont montré, au cours du jeûne, soit l'apparition de la créatine dans l'urine d'animaux qui n'en rejettent pas normalement, soit son augmentation chez les sujets dont la créatinurie est habituelle. Toutefois les conditions d'apparition de la créatinurie, la généralité même du phénomène sont loin d'être définitivement établies.

Le Porc pourrait jeûner pendant deux semaines, d'après Mac Collum et Steenbock [13] sans rejeter de créatine. Mais ce serait là plutôt l'exception que la règle, Steenbock et Gross [26] ayant ultérieurement observé l'apparition de la créatine chez cet animal au cours du jeûne et Ssawron [25] son augmentation très nette chez le Porcelet.

Howe, Mattill et Hawk [9] étudiant la répartition des composés azotés de l'urine au cours d'un jeûne prolongé chez le Chien, jeûne qui succède à une alimentation apportant 3 g.,75 d'azote par jour voit, dès le début, l'azote de la créatinine tomber de 0.343 à 0.097, diminuer encore dans la suite pour ne se relever que dans les périodes ultimes de l'inanition, alors que de nombreuses recherches s'accordent à reconnaître la présence ou l'augmentation de la créatine dès le début du jeûne.

Ne peut-on penser que de telles divergences observées lors de la succession du jeûne à l'alimentation sont dues à des différences dans la composition du régime alimentaire qui précède le jeûne ? Si l'inanition a, en soi, un signification précise, le passage d'un état antérieur à l'inanition n'en a que dans la mesure où cet état antérieur est clairement défini, et toujours identique, en outre, si l'on veut comparer diverses espèces.

Or, cette définition de l'état antérieur, et surtout l'identité de cet état ne se trouvent point dans la plupart des travaux poursuivis jusqu'ici. En effet, tandis que Dorner [5], par exemple, voit apparaître de la créatine dans l'urine du Lapin quand l'inanition succède à un régime de pommes de terre, donc très pauvre en matières albuminoïdes, Howe, Mattill et Hawk la voient diminuer chez le Chien, l'inanition mettant fin ici à un régime riche en azote. Enfin, si Mac Collum et Steenbock ne voient point augmenter la créatine chez le Porc, l'inanition succédant à une alimentation amylacée, c'est que peut-être une abondante réserve glucidique maintient une répartition entre l'utilisation des substances ternaires et celle des substances protéiques très voisine de la normale. L'aspect général du métabolisme n'est point modifié. A côté de ces faits viennent naturellement se placer ceux observés par Mendel et Rose [14] : le Lapin, habituellement très sensible au jeûne et créatinurique dès le début, diffère sa créatinurie de plus de 9 jours s'il a été exceptionnellement bien nourri dans la période antérieure. Le temps de latence n'est-il pas lié, ici encore, au maintien d'un métabolisme normal, grâce aux réserves accumulées ?

On peut parfaitement imaginer d'ailleurs que, dans certains cas, la mise au jeûne ne modifie en rien l'allure du métabolisme. Au cours de l'inanition on admet en effet, chez les homéothermes, que l'organisme tire l'énergie qui lui est nécessaire de l'oxydation des graisses à raison de 80 p. 100 et de celle des matières protéiques à raison de 20 p. 100. Or, une telle répartition de potentiels utilisés peut parfaitement être celle d'un animal nourri de viande grasse. On peut donc être amené à penser que la créatinurie du jeûne, lorsqu'elle s'observe, n'est nullement le fait même de l'inanition, mais le témoin d'un certain rapport entre les substances organiques dégradées.

Or il existe un moyen certain de provoquer une modification profonde de ce rapport, moyen dont l'emploi fournit en outre une excellente base de comparaison, c'est de faire succéder le jeûne à une alimentation strictement glucidique amenant l'animal au niveau de la dépense azotée minima.

Ce faisant, les observations qualitatives une fois faites, on pourra de surcroît, au point de vue quantitatif, déterminer avec précision les modifications qu'entraîne le jeûne par rapport à un état-type, le métabolisme azoté minimum.

2° **Y a-t-il balancement entre créatine et créatinine et la somme reste-t-elle constante dans le jeûne et dans l'alimentation ?** — Parmi les auteurs ayant signalé l'apparition de la créatine ou son augmentation dans l'urine de l'animal inanitié, le désaccord est grand quant à la signification de ce phénomène. Pour les uns la créatine n'est point une production nouvelle ; elle n'apparaît dans l'urine que parce que la condition nécessaire à sa transformation normale en créatinine n'est plus réalisée. Cette condition serait la présence obligatoire des glucides parmi les matériaux offerts à l'organisme. Manière de voir fondée sur les observations de Cathcart [3] sur l'homme, de Mendel et Rose [14] sur le Lapin et d'après lesquelles l'administration d'un glucide supprime la créatinurie (1). Résultat indépendant de la couverture du besoin énergétique par apport extérieur puisque la créatine qui disparaît pour une absorption de 30 g. d'amidon persiste après ingestion d'un mélange d'huile d'arachide et de lécithine. Il y aurait donc simplement balancement entre créatine et créatinine.

C'est à une telle doctrine qu'il faut rattacher l'importance accordée, à la suite de Howe, Mattill et Hawk au « *croisement créatine-créatinine* » signalé par ces auteurs dans les périodes ultimes du jeûne. Il a été fréquemment noté que, peu de temps avant la mort, la créatine accentue son ascension et la créatinine sa chute. Il s'en suit un croisement du taux des valeurs d'excrétion de ce corps. Certains ont considéré ce croisement comme le signe d'une mort inéluctable (2). Or, si les deux excrétions étaient indépendantes, on ne s'attacherait pas particulièrement à ce croisement. S'il est considéré comme important, c'est qu'on établit une relation entre les deux corps ; c'est qu'on imagine l'existence d'un balancement compensateur. La conséquence nécessaire d'une telle doctrine, c'est la constance de la somme « créatinine + créatine » dans le jeûne et dans l'alimentation

(1) Cette conception ne s'accorde point avec les constatations de Osterberg et Wolf [33] qui inhibent rapidement la production de créatine chez le Chien au cours de l'inanition par l'octroi de quantités minimes de matières protéiques.

(2) Morgulis [16] n'accepte pas cette interprétation d'un phénomène qui lui paraît, d'ailleurs, inconstant.

normale. Et c'est ce qu'affirment, en effet, Benedict et Diefendorf [2].

Pour d'autres : ou bien la créatinine diminue effectivement au cours du jeûne, mais cette diminution est simplement en rapport avec la chute du poids total et la créatine rejetée l'est en quantité beaucoup plus grande que celle nécessaire pour combler le déficit de créatinine ; ou bien le taux de la créatinine ne varie pas sensiblement et c'est ce qu'observent en particulier Palladin [18] sur le mouton, Ssawron [25] sur le porcelet, Dorner [5] puis Underhill [32] sur le Lapin.

Un tel antagonisme entre les observateurs a pour conséquence des conceptions entièrement différentes sur l'origine des corps créatiniques. Si la doctrine du balancement est exacte, les processus générateurs de la créatinine et de la créatine sont liés ; plus précisément même, il n'y a qu'un processus comportant plusieurs étapes dont la dernière est la plus difficile à parrir dans le cas du jeûne. Si, au contraire, la production de créatinine n'est pas modifiée, celle de créatine apparaissant ou augmentant, alors les deux corps sont indépendants et témoignent d'opérations distinctes.

Il nous a paru, à nouveau, que l'étude du jeûne succédant à une alimentation permettant la dépense azotée minima et la certitude de la production minima des corps créatiniques pourrait jeter quelque lumière nouvelle sur ces questions.

3° **L'excrétion de la créatine et le bilan azoté.** — Le fait, à peu près unanimement admis, que l'administration de glucides au cours de l'inanition supprime la créatinurie (1) n'entraîne pas nécessairement la conclusion que cette disparition est la conséquence d'une transformation de la créatinine en présence de glucose. Une toute autre hypothèse peut être formulée, et cela surtout si le balancement se montre inexistant : celle d'un rapport étroit entre l'apparition ou l'augmentation de la créatine et la grandeur du métabolisme azoté endogène. En effet, ingérer de l'amidon au cours du jeûne, c'est par cela même, comme l'a montré Zeller [34] abaisser très sensiblement le taux de la dégradation protéique. Et l'on comprendrait alors facilement pourquoi Mendel et Rose n'obtiennent aucune modification de la créatinurie du jeûne par ingestion de graisse puisque, ce

(1) Ce qui ressort des observations de Osterberg et Wolf [33] n'est pas la négation de ce fait, mais sa non-spécificité.

faisant, comme nous le savons d'après les études déjà anciennes de Voit, on ne modifie pas la grandeur de la perte azotée.

La doctrine qui met en rapport la valeur de l'excrétion de créatine avec celle de la dégradation azotée endogène a des partisans convaincus. Steenbock et Gross [26] insistent sur le parallélisme de l'azoturie et de la créatinurie chez le Porc lorsqu'on offre à cet animal de l'amidon au cours du jeûne. Les valeurs ci-dessous empruntées à Underhill [32] manifestent une variation concomitante de l'excrétion azotée totale et de celle de la créatinine totale chez le Lapin inanitié :

N total (g.)	0,56	1,04	1,71	2,58	0,34
Créatinine + Créatine (mg)	68	93	146	190	110

Mac Collum et Steenbock [13] font d'ailleurs remarquer que le Lapin, qui présente une aptitude remarquable à la créatinurie du jeûne, augmente aussi très rapidement sa dégradation azotée.

Hunter (*loc. cit.*, p. 197) rappelle qu'on a même été jusqu'à affirmer l'existence d'une véritable proportionnalité entre excrétion azotée et production de créatine. Toutefois, pour lui, les faits observés ne sauraient être généralisés et il conclut sur ce point : « Il n'y a en fait aucune relation connue qui soit capable de prédire avec sécurité, soit l'excrétion de créatine, soit l'excrétion de créatinine totale à aucun stade de l'inanition ».

L'étude doit donc être reprise et d'une manière plus fructueuse, pensons-nous, par la comparaison de l'inanition à la dépense minima.

4° **Lieu d'origine de la créatine rejetée au cours de l'inanition.** — Constatant que la teneur en créatine du muscle diminue sensiblement au cours de l'inanition, que la quantité totale présente dans l'organisme au moment de la mort est d'autant plus faible que la créatinurie a été plus intense, Myers et Fine [17] expriment l'opinion que la créatine urinaire de l'inanition tire son origine du muscle, libérée qu'elle est par la dégradation de ce tissu.

Mais s'il en était bien ainsi le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ de l'urine au cours de l'inanition devrait se rapprocher de ce qu'il est dans le muscle.

Or, Morgulis [16] fait explicitement remarquer que le rapport $\frac{\text{N créatine totale}}{\text{N total}}$ est toujours plus élevé dans l'urine (5,4 à 6,7

p. 100) que dans le muscle (4 p. 100 environ) et conclut donc à l'existence d'une synthèse. Plus encore, si l'on prend les valeurs données par Palladin et Eppelbaum [19] pour le Chat inanitié ayant perdu de 10 à 11 p. 100 de son poids, on constate que la proportion de l'azote de la seule créatine est, suivant les sujets, de 2,7, 5,5 et 9,1 p. 100, donc beaucoup plus élevée qu'elle ne l'est dans le muscle, pour les deux derniers cas. Il semble donc difficile de rapporter à la seule libération musculaire la créatine urinaire de l'inanition et, à plus forte raison, la créatinine totale.

Une fois de plus, nous croyons le problème plus facile à discuter par la comparaison des rapports d'inanition et de dépense azotée minima. Tous deux traduisant des dépenses endogènes, il sera facile de voir si la valeur en change pendant l'inanition pour se rapprocher de celle du rapport musculaire.

Au total :

Etudier sur les mêmes sujets, tantôt soumis à un régime sans matières protéiques les amenant au niveau de la dépense azotée endogène minima et tantôt inanitiés, l'excrétion de la créatine et de la créatinine afin de rechercher :

1° Dans le métabolisme azoté minimum ;

S'il y a constance quotidienne de la créatinine et de la créatine et, sinon, préciser la grandeur des variations ;

Si l'excrétion de la créatinine est une constante caractéristique pour une espèce animale ou si au contraire, elle présente des différences individuelles et quelle en est alors l'étendue ;

S'il existe, ou non, chez tous les sujets de même espèce et de même poids un rapport constant entre l'excrétion de la créatinine et celui de l'azote total et, en conséquence, si la créatinine peut, ou non, être considérée comme un représentant qualifié de la dépense azotée endogène totale ;

Si le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N total}}$ *de l'urine permet de penser que la créatine urinaire provient uniquement de la créatine musculaire ou qu'elle est formée synthétiquement aux dépens d'autres constituants.*

2° Dans l'inanition ;

Si la créatinurie est un phénomène constant et général ;

S'il y a ou non, balancement compensateur entre créatine et créatinine ;

Si l'excrétion de la créatine varie ou non comme l'excrétion azotée totale ;

Si les rapports $\frac{\text{N créatinine totale}}{\text{N total}}$ *et* $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ *de l'urine tendent à se rapprocher du rapport* $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ *du muscle.*

Tels sont les divers objets du présent chapitre.

§ 2.— Technique.

Les expériences ont, presque toutes, porté sur des animaux jeunes, producteurs de créatine, de manière à pouvoir étudier utilement à la fois les problèmes relatifs à la créatine et à la créatinine ; procédé indispensable si l'on veut discuter l'existence d'un lien nécessaire entre la formation de ces deux corps.

Nous avons fait appel à des espèces ingérant volontiers et pendant longtemps une alimentation sans matières protéiques : le Porc et le Rat. Comme dans toutes les expériences poursuivies antérieurement par TERROINE et ses collaborateurs, le régime, à peu près exclusivement glucidique, couvre largement les dépenses énergétiques et renferme toutes les vitamines et tous les éléments minéraux nécessaires.

Des périodes aux cours desquelles l'animal est soumis au régime alimentaire qui l'amène au niveau minimum de sa dépense azotée endogène précédent, succèdent, ou mieux, lorsque la durée de l'expérience peut être prolongée sans inconvénient, encadrent la période d'inanition.

Tous les 24 heures on établit le bilan azoté par les procédés habituels et l'on mesure les excrétions de créatine et de créatinine par la méthode colorimétrique. On calcule les valeurs quotidiennes qui serviront de base aux discussions en faisant la moyenne des données expérimentales de toute une période.

La nécessité d'opérer ainsi, commandée par de multiples raisons, l'est encore par la lenteur, observée au cours de nombreuses recherches, du rejet de la créatine artificiellement introduite dans l'organisme. On peut donc penser qu'il y a retard de l'excrétion sur la production. Dans ces conditions, un rapport quotidien de la créatinine à l'azote total, par exemple, n'a plus aucune signification quant au métabolisme intime.

Dans la discussion, à côté des valeurs acquises par nous, on en trouvera un assez grand nombre empruntées à des études poursuivies simultanément au laboratoire sur des questions connexes. Elles ont toujours été obtenues par une technique identique.

§ 3. – Résultats expérimentaux.

Nos résultats expérimentaux ont été réunis dans les tableaux I à IV. Si, dans certains cas, quelques données ont été éliminées du calcul des moyennes, c'est qu'elles montraient qu'elles ne faisaient point encore partie du régime régulier qu'on voulait atteindre. Chez le Porc, où les essais peuvent être le plus souvent prolongés sans qu'apparaisse aucun trouble, les mesures ne sont commencées qu'après 2 jours de jeûne suivis de 3 ou 4 jours pendant lesquels l'alimentation glucidique est déjà administrée. Ceci explique que, le plus souvent, la première mesure se fait déjà au niveau de la dépense azotée minima. On remarquera d'ailleurs que, lorsque par suite d'un heureux hasard le volume quotidien des urines récoltées est sensiblement constant, le bilan azoté ne présente que de très minimes variations, montrant bien l'existence d'un régime régulier. C'est là un fait particulièrement frappant au cours de la première période, chez le Porc, N° 1, Tableau I.

Les résultats expérimentaux n'appellent aucune autre remarque.

§ 4. — Discussion des résultats.

Constance quotidienne ou fluctuations. — Il est matériellement impossible, à moins de sondages qu'on ne saurait songer à pratiquer chez le Porc, de limiter la récolte des urines à celles qui représentent exactement le métabolisme des 24 heures. Si l'on consulte nos tableaux expérimentaux, il est facile de voir que le volume des urines recueillies varie souvent, d'un jour à l'autre, dans des proportions considérables. Cela est dû simplement à ce que la récolte est faite tantôt aussitôt avant, tantôt aussitôt après une miction. Pour discuter le problème de la constance, nous avons pensé que le procédé le plus simple était de choisir, parmi les chiffres, tous ceux qui correspondent à des émissions d'urine sensiblement égales. On remarquera d'ailleurs, comme nous l'avons précédemment indiqué, que pour des volumes voisins les dépenses azotées totales sont très proches. Toutes ces valeurs ont été relevées dans le tableau V. A côté d'elles figurent leurs moyennes et leurs écarts individuels par rapport à cette moyenne.

Il convient tout d'abord d'appeler l'attention sur le fait que, dans la dépense azotée minima, la part de la créatine dans la somme « créatine + créatinine » encore assez élevée chez le jeune (sauf le cas exceptionnel du Porc n° 2, tableau II) devient infime quand l'animal augmente de poids. Ce fait, en plein accord avec les données classiques, ressort mieux encore de la considération des chiffres ci-dessous à l'aide desquels le pourcentage de la créatine est calculé.

Poids des sujets kg.	Créatine mg	Créatinine mg.	Créatine+Créatinine mg.	Créatine en p 100 de la somme créatine+créatinine
—	—	—	—	—
8,5	41	148	189	21
11,0	7	304	311	2
12,5	94	262	356	26
32,0	75	674	749	10
99,0	150	2113	2393	6
130,0	59	2546	2605	2

Ajoutons que nous avons pu nous convaincre, au cours d'études encore inachevées que, même chez des sujets jeunes, la créatinurie diminue et parfois disparaît presque entièrement lorsque le régime exclusivement glucidique est assez longtemps prolongé. Il convient de rappeler d'ailleurs, à cet égard, qu'un porc de 130 kg. n'est nullement un animal adulte au sens habituel, c'est-à-dire dont le poids est constant. Un tel animal est encore, en effet, en période de croissance très active, mais le régime glucidique suspend momentanément le croît.

De l'ensemble de ces constatations, il résulte évidemment que dans la dépense azotée minima la somme « créatinine + créatine » sera peu influencée par les variations de la créatine et se comportera, à très peu près, comme la créatinine.

En ce qui regarde la créatinine, on ne peut qu'être très vivement frappé par la fixité du taux de son excrétion ; conclusion d'autant plus démonstrative qu'elle repose sur l'observation d'animaux dont le poids varie de 12 à 130 kg. Dans ce dernier cas, où les chiffres sont les moins favorables à la notion de constance, les écarts par rapport à la moyenne sont de 5 p. 100 ; partout ailleurs, ils ne dépassent pas ou à peine l'ordre de grandeur des erreurs expérimentales.

TABLEAU I.— Porc n° 1.— Inanition protéique et inanition complète.

Dates	Alimentation	Ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
	Période I.— Inanition protéique.— Poids : au début, 9 kgs ; à la fin, 8 kgs.									
13-14 juillet...	Amidon..... 350 g.	0,110	1400	13	dos. perdu	dos. perdu	»	»	0,200	0,032
14-15 —	Extrait de malt ..... 10 g.	0,110	1000	0	0	1,030	1,030	—0,920	0,142	0,024
15-16 —	Mélange salin ..... 10 g.	0,110	1000	0	0	1,180	1,180	—1,070	0,150	0,031
16-17 —	Cendres d'os..... 10 g.	0,110	1000	16	0,232	1,062	1,294	—1,184	0,150	0,060
17-18 —	Huile de foie de Morue... 5 g.	0,110	1000	30	0,402	0,838	1,240	—1,130	0,150	0,050
18-19 —	Jus de 1/2 citron	0,110	950	34	0,387	0,836	1,223	—1,112	0,156	0,020
19-20 —		0,110	950	13	0,195	1,060	1,259	—1,149	0,176	0,014
20-21 —		0,110	900	0	0	0,972	0,972	—0,862	0,180	0,045
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—1,061**	**0,158**	**0,035**
	Période II.— Inanition complète.— Poids : au début et à la fin : 8 kgs.									
21-22 juillet...	Eau à volonté	0	550	0	0	0,814	0,814	—0,814	0,132	0,033
22-23 —		0	160	0	0	1,347	1,347	—1,347	0,105	0,087
23-24 —		0	355	0	0	0,898	0,898	—0,898	0,100	0,077
24-25 —		0	142	0	0	0,837	0,837	—0,837	0,106	0,064
25-26 —		0	275	0	0	1,138	1,138	—1,138	0,110	0,070
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—1,007**	**0,110**	**0,066**
	Période III.— Inanition protéique.— Poids : au début et à la fin, 8 kgs.									
26-27 juillet...	Alimentation identique à celle de	0,110	300	0	0	1,268	1,268	—1,268	0,180	perdu
27-28 —	la Période I.	0,110	900	0	0	0,754	0,754	—0,754	0,167	0,022
28-29 —		0,110	750	0	0	0,810	0,810	—0,810	0,139	0,011
29-30 —		0,110	825	0	0	0,715	0,715	—0,715	0,140	0,013
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—0,886**	**0,157**	**0,015**

TABLEAU II. — Porc n° 2. — Inanition protéique et inanition complète.

Dates	Alimentation	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
	Période I. — Inanition protéique. — Poids : au début, 9 kg.,5 ; à la fin, 9 kg.,5.									
17-18 juillet...	Amidon..... 350 g.	0,110	900	0	0	1,240	1,240	—1,130	0,166	0,077
18-19 —	Extrait de malt..... 10 g.									
	Mélange salin..... 10 gg.	0,110	1250	93	0,460	0,525	0,985	—0,875	0,194	0,025
19-20 —	Cendres d'os ..... 10 g.									
	Huile de foie de Morue... 5 g.	0,110	900	0	0	0,921	0,921	—0,811	0,163	0,017
20-21 —	Jus de 1/2 citron.	0,110	1450	0	0	0,957	0,957	—0,847	0,215	0,011
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—0,925**	**0,187**	**0,032**
	Période II. — Inanition complète. — Poids : au début et à la fin, 9 kgs.									
21-22 juillet...	Eau à volonté.	0	1500	0	0	0,612	0,612	—0,612	0,120	0,009
22-23 —		0	550	0	0	0,841	0,841	—0,841	0,111	0,026
23-24 —		0	780	0	0	0,881	0,881	—0,881	0,121	0,073
24-25 —		0	525	0	0	1,157	1,157	—1,157	0,126	0,124
25-26 —		0	575	0	0	1,082	1,082	—1,082	0,115	0,100
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—0,915**	**0,118**	**0,066**
	Période III. — Inanition protéique. — Poids : au début et à la fin, 9 kgs.									
26-27 juillet...	Alimentation identique à celle de	0,110	560	0	0	0,823	0,823	—0,713	0,168	0,082
27-28 —	la Période I.	0,110	1500	0	0	0,708	0,708	—0,598	0,198	0,027
28-29 —		0,110	1325	0	0	0,750	0,750	—0,640	0,145	0,014
29-30 —		0,110	1320	0	0	0,723	0,723	—0,613	0,171	0,010
30-31 —		0,110	1725	0	0	0,621	0,621	—0,511	0,207	0,013
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES.		**—0,615**	**0,178**	**0,029**

TABLEAU III.— Porc n° 3. — Inanition protéique et inanition complète.

Dates	Alimentation	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
	Période I. — Inanition protéique. — Poids : au début, 11 kg.,5 ; à la fin, 11 kg.									
14-15 septembre. .	Amidon..... 430 g.	0,288	1750	0	0	perdu	»	»	0,262	0,035
15-16 —	Extrait de malt..... 10 g.	0,288	1600	85,5	1,351	1,020	2,371	—2,083	0,272	0,016
16-17 —	Mélange salin..... 10 g.	0,288	1820	23,5	perdu	1,041	»	»	0,273	0,005
17-18 —	Huile de foie de Morue. 5 g.	0,288	1720	8	0,136	1,045	1,181	—0,893	0,309	0,006
18-19 —	Sciure de bois..... 10 g.	0,288	1680	13,5	0,164	1,233	1,397	—1,109	0,295	0,009
19-20 —	Suc de tomate..... 5 cm³	0,288	1500	19,5	0,284	1,300	1,584	—1,296	0,309	0,006
20-21 —		0,288	1860	5,5	0,078	1,313	1,391	—1,103	0,334	0,030
21-22 —		0,288	1150	19	0,250	0,968	1,218	—0,930	0,257	0,025
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—1,066**	**0,300**	**0,015**
	Période II. — Inanition complète. — Poids : au début, 11 kgs ; à la fin, 9 kgs.									
22-23 septembre. .	Eau à volonté.	0	1640	0	0	1,220	1,220	—1,220	0,223	0,055
23-24 —		0	1100	0	0	1,980	1,980	—1,980	0,231	0,154
24-25 —		0	2050	0	0	1,406	1,406	—1,406	0,205	0,102
25-26 —		0	perdue	0	0	»	»	»	»	»
26-27 —		0	800	32	0,483	1,580	2,063	—2,063	0,198	0,110
27-28 —		0	820	0	0	1,550	1,550	—1,550	0,164	0,195
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—1,644**	**0,204**	**0,125**
	Période III.— Inanition protéique. — Poids : au début, 9 kgs; à la fin, 10 kgs.									
28-29 septembre. .	Alimentation identique à celle de	0,288	1500	22	0,348	1,362	1,710	—1,422	0,205	0,042
29-30 —	la Période I.	0,288	1350	0	0	0,980	0,980	—0,692	0,211	0,011
30 sept.-1 oct..		0,288	1580	0	0	0,748	0,748	—0,460	0,208	0,009
1-2 octobre...		0,288	1370	0	0	0,750	0,750	—0,462	0,226	0,004
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :							**—0,759**	**0,212**	**0,016**

TABLEAU IV. — Inanition protéique et inanition complète chez le Rat.

Dates	Alimentation	N ingéré mg.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal mg.	N urinaire mg.	N rejeté total mg.	Bilan N mg.	Créatinine mg.	Créatine mg.
Sujet I. — Poids : au début, 135 g.; à la fin, 80 g.										
Période I. — Inanition protéique.										
14-16 décemb.	13 g. Aliment sans protide.	11,7	33	5,14	23,9	140,7	164,6	—152,9	6,33	6,04
16-18 —	18 g.,4 —	16,5	63	5,14	25,1	73,9	99,0	— 82,5	8,58	8,92
18-20 —	18 g.,7 —	16,8	62	6,3	35,4	71,0	106,4	— 89,6	8,16	8,75
20-22 —	20 g.,5 —	18,4	70	6,2	30,0	60,8	90,8	— 72,4	6,44	5,22
							VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**— 40,7**	**3,86**	**3,81**
Période II. — Inanition complète.										
22-24 décemb.	Eau à volonté.	0	51	2,99	8,2	110,4	118,6	—118,6	8,69	8,69
24-26 —		0	45	1,22	5,1	155,5	160,6	—160,6	4,5	14,35
26-27 au soir l'animal meurt. (1)		0	52	1,05	0,4	96,6	97,0	— 97,0	2,5	2,5
							VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**— 68,4**	**2,85**	**4,64**

(1) Les valeurs de la dernière prise sont de 36 heures et non 48 comme les précédentes.

TABLEAU IV (*suite*). — Inanition protéique et inanition complète chez le Rat.

Dates	Alimentation	N ingéré mg.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal mg.	N urinaire mg.	N rejeté total mg.	Bilan N mg.	Créatinine mg	Créatine mg.
Sujet II. — Poids : au début, 110 g.										
Période I. — Inanition totale.										
20-22 décemb.	Eau à volonté.	0	68	2,2	13,56	199,2	212,76	—212,76	6,33	13,13
22-24 —		0	48	1,2	0,5	162,9	163,4	—163,4	4,23	14,32
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		— 94,4	2,64	6,85
Période II. — Inanition protéique.										
24-26 décemb.	14 g. Aliment sans protide.	12,6	45	3,5	22,5	146,7	168,7	—156,1	6,02	10,24
26-28 —	20 g. —	18	52	6,8	34,2	54,15	88,35	— 70,35	4,2	8,8
28 30 —	19 g. —	17,1	46	6,6	36,2	67,3	97,5	— 80,4	5,0	6,1
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		— 37,6	2,3	3,72
Sujet III. — Poids : au début, 300 g.										
Période I. — Inanition complète.										
2-4 janvier ...	Eau à volonté.	0	35	0	0	302,05	302,05	—302,5	11,93	17,23
4-6 —		0	34	0,51	8,5	404,6	413,1	—413,1	17	29,36
6-8 —		0	58	1,59	10,0	438,3	448,3	—448,3	17,06	31,00
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		—215,3	8,51	15,09
Période II. — Inanition protéique.										
8-10 janvier..	17 g.,2 Aliment sans protide.	15,5	37	4,1	33,2	324,7	357,9	—342,4	13,03	37,42
10-12 —	28 g.,4 —	25,6	50	7,6	42,6	155,7	198,3	—172,7	13,66	20,12
12-14 —	24 g.,2 —	21,8	38	7	25,0	170,6	195,6	—173,8	14,61	11,29
14-16 —	28 g.,0 —	25,2	34	4,5	28,6	164,3	192,9	—167,7	15,00	10,35
						VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		— 85,7	7.21	6,92

TABLEAU V.— Les fluctuations quotidiennes de l'excrétion des corps créatiniques dans la dépense azotée endogène minima.

Volume urinaire quotidien	Créatinine			Créatine			Créatinine + Créatine		
	Valeur quotidienne	Différence avec la valeur moyenne	Différence avec la valeur moyenne	Valeur quotidienne	Différence avec la valeur moyenne	Différence avec la valeur moyenne	Valeur quotidienne	Différence avec la valeur moyenne	Différence avec la valeur moyenne
cm³	mg.	mg.	p. 100	mg.	mg.	p. 100	mg.	mg.	p. 100
Porc n° 1. 9 kgs. — 1re Période (Tableau I).									
1000	142	— 6	— 4	24	— 17	— 41	166	— 23	—12
1000	150	+ 2	+ 1,2	31	— 10	— 24	181	— 8	— 4
1000	150	+ 2	+ 1,2	60	+ 19	+ 46	210	+ 21	+11
1000	150	+ 2	+ 1,2	50	+ 9	+ 21	200	+ 11	+ 5
Moy. :	**148**		Moy. :	**41**		Moy. :	**189**		
Porc n° 3. 11 kgs.— 1re Période (Tableau III).									
1720	309	+ 5	+ 1,6	6	— 1	— 14	315	+ 5	+ 1,6
1680	295	— 9	— 2,9	9	+ 2	+ 28	300	— 10	— 3,2
1500	309	+ 5	+ 1,6	6	— 1	— 14	315	+ 5	+ 1,6
Moy. :	**304**		Moy. :	**7**		Moy. :	**310**		
Porc de 32 kg.,5 (Chiffres empruntés à un travail inédit de TERROINE, GIAJA et BAYLE).									
1850	647	— 27	— 4	47	— 28	— 37	694	— 55	— 7
1850	793	+ 29	+ 4,3	37	— 38	— 50	740	— 9	— 1,2
1850	670	— 4	— 0,6	83	+ 8	+ 10	753	+ 4	+ 0,5
1900	676	— 2	— 0,3	135	+ 60	+ 80	811	+ 72	+ 9,6
Moy. :	**674**		Moy. :	**75**		Moy. :	**749**		
Porc de 99 kgs (Chiffres empruntés à un travail inédit de TERROINE, GIAJA et BAYLE).									
6480	2153	— 40	— 1,8	153	+ 3	+ 2	2306	— 35	— 1,4
6400	2278	+ 85	+ 3,8	90	— 60	— 40	2368	+ 27	+ 1,1
6 50	2150	— 43	— 1,9	209	+ 59	+ 39	2359	+ 18	+ 0,7
Moy. :	**2193**		Moy. :	**150**		Moy. :	**2341**		
Porc de 130 kgs (Chiffres empruntés à un travail inédit de TERROINE et Mlle G. BOY).									
5250	2491	— 55	— 2	82	+ 23	+ 38	2573	— 32	— 1,3
5550	2655	+109	+ 4	57	— 2	— 3	2712	+107	+ 4
5850	2710	+174	+ 6	82	+ 23	+ 38	2792	+187	+ 7
5200	2519	— 27	— 1	27	— 32	— 54	2546	— 59	— 2
5100	2409	—137	— 5	82	+ 23	+ 38	2491	—114	+ 4
5300	2491	— 55	— 2	57	— 2	— 3	2548	— 17	— 0,6
5700	2546	0	0.	27	— 32	— 54	2573	— 32	— 1,3
Moy. :	**2546**		Moy. :	**59**		Moy. :	**2605**		
Porc de 12 kg.,5 (Chiffres empruntés à un travail inédit de TERROINE et Mlle CHAMPAGNE).									
1280	257	— 5	— 1,9	90	— 4	— 4	347	— 9	— 2
1250	261	— 1	— 0,3	123	+ 29	+ 30	384	+ 28	+ 7
1165	261	— 1	— 0,3	82	— 12	— 13	343	— 13	— 3
1180	271	+ 9	+ 3,4	82	— 12	— 13	353	— 3	— 0,8
Moy. :	**262**		Moy. :	**94**		Moy. :	**356**		

L'excrétion quotidienne de la créatinine, correctement mesurée au cours de la dépense azotée minima, constitue donc une constante remarquable.

Il n'en est nullement ainsi de l'excrétion de la créatine dont les variations sont toujours considérables. Sans doute peut-on penser que le dosage par différence et la petitesse des quantités rejetées constituent des causes d'erreur. Mais les écarts relevés entre les données expérimentales sont trop grands pour être uniquement attribués à des inexactitudes de mesure.

Comment expliquer ces oscillations, frappantes en face de la constance de la créatinine ? L'hypothèse, souvent formulée, du caractère intermédiaire de la créatine et de la possibilité d'une lente transformation en produits plus dégradés nous paraît de nature à donner une explication plausible. Au cours de la dépense azotée minima, laquelle reste constante pendant toute la durée des essais, la production de créatine resterait également constante ; mais par suite de causes qui restent à dégager sa dégradation ultérieure serait plus ou moins poussée.

Il y a évidemment là un problème qui demande de nouvelles investigations. Mais dès maintenant, la remarquable fixité de la créatinine en opposition avec l'extrême variabilité de la créatine tend à montrer que le métabolisme de ces deux corps est indépendant.

Constance spécifique ou variations individuelles. — Etant données les variations relevées dans l'excrétion de la créatine ainsi que la difficulté de limiter les quantités quotidiennes de créatinine recueillies à celles qui correspondent au métabolisme des 24 heures, la question de l'existence d'une constante spécifiique ne peut être discutée que sur des valeurs moyennes calculées sur des périodes suffisamment prolongées. Une telle étude exige également la comparaison de nombreuses données. Dans le tableau VI nous avons relevé, à côté de nos valeurs expérimentales, un assez grand nombre de résultats acquis entre temps au laboratoire ainsi que ceux relevés dans des travaux antérieurs et obtenus dans des conditions identiques. Toutes ces valeurs sont ordonnées d'après le poids de l'animal, de manière à permettre les comparaisons entre sujets de poids voisins, et présentées soit en valeur absolue, soit par unité de poids.

Nous réservons pour une publication ultérieure, comprenant l'étude de tous les composés azotés de l'urine, la discussion des

variations d'excrétion par unité de poids lorsque le poids varie dans des proportions importantes.

Tableau VI. — Taux comparé de l'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima.

Poids de l'animal kg.	Par 24 heures			Par kg.-24 heures		
	Dépense azotée minima g.	Créatinine mg.	Créatine mg.	Dépense azotée minima g.	Créatinine mg.	Créatine mg.
9 (1)	0,973	158	25	0,108	17,5	2,7
9,5 (1)	0,770	182	30	0,082	19,1	3,1
11 (2)	—	290	62	—	26,3	5,6
11,5 (1)	0,912	256	16	0,079	22,2	1,3
11,5 (3)	0,896	232	57	0,077	20,1	4,9
12,5 (2)	—	320	62	—	26,4	4,9
12,5 (2)	—	417	48	—	33,3	3,8
13,5 (3)	1,031	245	116	0,071	18,1	8,6
13,5 (7)	—	344	47	—	25,4	3,4
14 (4)	1,277	444	50	0,091	31,7	3,5
14 (2)	—	445	62	—	31,7	4,4
14 (2)	—	338	24	—	24,1	1,7
14 (2)	—	305	22	—	21,7	1,7
14 (5)	—	280	76	—	20,0	5,4
15 (7)	—	332	92	—	22,1	6,1
15,5 (7)	—	435	67	—	28,0	4,3
15,5 (6)	1,259	428	35	0,080	27,6	2,2
15,5 (4)	1,142	380	46	0,073	24,5	2,9
16 (4)	1,344	535	50	0,084	33,4	3,1
16 (3)	1,253	387	77	0,078	24,1	4,8
16 (7)	—	452	150	—	28,2	9,3
18 (6)	1,273	361	113	0,070	20,0	6,2
21 (3)	1,619	520	140	0,077	24,7	6,6
26 (6)	1,017	658	131	0,039	25,4	5,0

(1) Sujets n° 1, 2 et 3 du présent mémoire, moyennes des pré- et post-périodes.
(2) Valeurs empruntées à des recherches inédites de Terroine et Mlle Champagne.
(3) — au travail de Terroine, Bonnet, Chotin et Mlle Mourot (27).
(4) Valeurs dont le détail sera donné dans le travail relatif à l'action de la phlorhizine.
(5) D'après Mac Collum et Hoagland (11).
(6) Valeurs dont le détail sera donné dans le travail relatif à l'action de l'acide benzoïque.
(7) D'après Garot (7).

Pour cette fois, contentons-nous d'insister sur le fait que chez des animaux de même poids, l'excrétion de la créatinine présente des différences importantes et qu'on ne peut conclure

avec exactitude d'un sujet à un autre. Dans la série des animaux de 13,5-14 kg l'excrétion par kg. d'animal varie de 18,1 à 31,7 soit de 74 p. 100 par rapport à la valeur minima ; dans la série 15-16 kg. de 22,1 à 33,4 soit de 51 p. 100.

La variation est beaucoup plus considérable pour la créatine. Dans les séries correspondantes, ce corps passe respectivement de 1,7 à 8,6 et de 2,2 à 9,3 ; il varie donc dans le rapport de 1 à 5 et de 1 à 4. Etant donnée l'exiguité de l'excrétion de créatine, il est facile de voir que les variations de cette subtance, quelque étendues qu'elles soient, ne peuvent compenser celles de la créatinine. Ce n'est donc pas par un balancement entre ces corps, par une inaptitude plus ou moins marquée de certains sujets à transformer la créatine en créatinine qu'on peut expliquer les différences observées chez cette dernière.

Si l'on peut invoquer à nouveau, pour la créatine, l'hypothèse d'une dégradation ultérieure plus ou moins profonde, il n'en peut être ainsi pour la créatinine. Comment comprendre alors des différences aussi étendues entre sujets de même poids et soumis à un même régime ?

Deux hypothèses nous paraissent à examiner dans l'avenir, hypothèses qui peuvent renfermer toutes deux une part de vérité :

L'excrétion de la créatinine manifeste l'activité générale de l'organisme ; on se rappellera à cet égard que Palmer, Means et Gamble [20] ont tenté d'en faire, chez l'Homme, un témoin du métabolisme énergétique de base ;

L'excrétion de la créatinine traduit la répartition des tissus ; on peut imaginer en effet, chez des êtres de même poids et tout particulièrement chez le porc, l'existence de différences profondes dans les rapports relatifs de la masse musculaire, de la masse viscérale et de la masse adipeuse.

La créatine est-elle un représentant qualifié de la valeur du métabolisme azoté endogène total ? — Ainsi que nous l'avons indiqué dans l'exposé du but de notre travail, si la créatinine est un représentant quantitatif certain du métabolisme azoté endogène, puisqu'elle présente, ainsi que nous venons de le voir des variations étendues avec les individus, la dépense azotée devra présenter des variations correspondantes. Le rapport des deux valeurs devra rester constant. Nous avons groupé dans le Tableau VII les données qui permettent l'examen de cette

question. Il est facile d'y voir que le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N endogène total}}$ est bien loin d'être le même chez les divers sujets étudiés. En s'en tenant à des animaux de poids identiques ou très voisins on constatera que les sujets pesant respectivement 14 kg.,5, 15 kg. et 15 kg.,5 présentent des rapports respectifs de 12,7, 11,8, 8,1 et 7,4. Deux animaux l'un de 22 kg, l'autre de 22 kg.,5 ont, le premier, un rapport de 8,8 et le second, de 16,9. Enfin les sujets de 132 et 130 kg, ont, l'un un rapport de 19,6 et l'autre de 25,5.

Tableau VII. — Rapport de N de la créatinine à N de la dépense azotée endogène minima chez divers sujets de même espèce.

Désignation du sujet et poids	N créatinine mg.	Dépense azotée endogène minima mg.	Rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N endogène}} \times 100$
Porc n° 1, 3e période (Tabl. I) ; 8 kgs ...	57	886	6,3
Porc n° 2, 3e période (Tabl. II) ; 9 kgs.	65	615	10,5
Porc n° 3, 3e période (Tabl. III) ; 9 kg.,5.	78	759	10,3
Porc de 14 kg.,5 (1).....	138	1089	12,7
— 19 kg. (1).....	130	1297	10,0
— 26 kg. (1).....	240	1017	23,6
— 15 kg. (1).....	143	1202	11,8
— 16 kg. (1).....	195	1394	13,9
— 14 kg. (1).....	158	1277	12,3
— 22 kg.,5 (2).....	157	927	16,9
— 12 kg. (2).....	92	943	9,7
— 15 kg. (2).....	113	1385	8,1
— 15 kg.,5 (2).....	104	1400	7,4
— 24 kg.,5 (2).....	187	1886	9,9
— 22 kg. (2).....	180	2035	8,8
— 99 kg. (3).....	824	4907	16,7
— 132 kg. (4).....	1208	4724	25,5
— 130 kg. (5).....	860	4364	19,6

(1) Valeurs empruntées à notre étude sur l'action de divers poisons sur l'excrétion des corps créatiniques
(2) Valeurs empruntées à un travail inédit de Mezincesco.
(3) — Terroine, Giaja et Bayle.
(4) — à un travail de Terroine, Mlle G. Boy, Mlle M. Champagne et Mlle G. Mourot [28]
(5) Valeurs empruntées à un travail inédit de Terroine et Mlle G. Boy.

Lorsque les processus de dégradation de l'organisme sont strictement réduits à leur valeur minima, il n'y a donc nullement un parallélisme rigoureux entre l'excrétion de créatinine et la dépense azotée totale. On ne peut donc donner une image

fidèle du métabolisme endogène par le taux de la seule excrétion de créatinine.

Que, qualitativement, la créatinine soit uniquement liée au métabolisme endogène et ne subisse aucune influence extérieure, et c'est là un fait capital que Folin a mis en lumière, d'accord ! Mais que, quantitativement, on puisse exprimer la grandeur du métabolisme endogène, à un coefficient fixe près, par celui de la créatinine, non pas.

Et cette constatation constitue une preuve nouvelle de la doctrine defendue par Terroine : dans l'ensemble des opérations dont la somme des résultats constitue la dépense azotée globale, les processus générateurs de la créatinine relèvent d'un mécanisme autonome.

Lieu d'origine de la créatinine.— Le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N endogène total}}$, nous venons de le voir, n'est nullement le même chez tous les individus d'une même espèce, dans le métabolisme azoté minimum, Mais, quelle que soit sa valeur, le tableau VIII nous montre que, chez le Porc, elle est toujours de beaucoup supérieure à celle que présente le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ du muscle, lequel est voisin de 4 p. 100. Dans certains cas, et particulièrement chez les sujets de grande taille, nous avons trouvé des rapports fort élevés, jusqu'à 25 p. 100, n'atteignant pas toutefois celui de 33 p. 100 signalé par Deuel, Boothby et Sandiford [4] chez l'Homme. Il est certain qu'une telle observation ne justifie pas, au moins d'emblée, l'hypothèse qui accorde pour seule origine à la créatinine urinaire, la créatine des tissus et en première ligne, celle du muscle.

Comment peut-on comprendre l'existence d'un rapport aussi élevé ? L'hésitation nous paraît possible entre deux conceptions :

Ou bien la dégradation de tous les constituants azotés des tissus se fait d'une manière homogène, avec une même intensité, et dans ce cas, il faut chercher ailleurs que dans l'hydrolyse de la créatine musculaire, il faut chercher dans un processus de synthèse, non localisé au muscle, et se poursuivant aux dépens de produits dégradés — processus analogues à ceux qui aboutissent à la formation de l'urée chez les mammifères et de l'acide urique chez les oiseaux — l'origine de la créatinine urinaire ;

Ou bien la dégradation des constituants azotés des tissus, et particulièrement du mucle, ne se poursuit pas avec une égale

intensité ; dans le muscle, elle porte essentiellement sur la créatine dont la disparition et le renouvellement seraient les traits caractéristiques de la vie musculaire.

Nos recherches en cours s'efforcent d'établir à laquelle de ces conceptions il convient de se rallier. Dès maintenant, et devant l'impossibilité où nous sommes de faire la part qui revient à chacune d'elles, il reste que les processus générateurs de la créatinine, s'ils ne sont point en rapports fixes avec la dépense azotée endogène totale, en constituent toutefois une part fort importante lorsque cette dépense est amenée à son niveau minimum chez le Porc et chez l'Homme. Bien entendu, une investigation étendue à d'autres espèces animales s'imposait. Actuellement terminées, les résultats en seront donnés à bref délai.

La créatinurie de l'inanition est-elle un phénomène général ? — Les tableaux VIII et IX dans lesquels ont été relevés côte à côte les valeurs de l'excrétion de la créatinine et de la créatine dans la dépense azotée minima et l'inanition mettent nettement en évidence l'accroissement du rejet de créatine pendant le jeûne. Même lors d'une inanition de courte durée, 5 à 6 jours chez le porcelet d'une douzaine de kg, dans la variation la plus faible, la créatine passe du simple au double, et dans

Tableau VIII. — Valeur comparée de l'excrétion des corps créatiniques dans la dépense azotée minima et dans l'inanition complète (valeurs quotidiennes moyennes).

Animaux	Bilan azoté (mg.)		Créatinine (mg.)		Créatine (mg.)		Créatinine + Créatine (mg.)	
	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition
Porc n° 1 (1). .	973	1007	158	110	25	66	182	176
— n° 2 (1). .	770	915	182	118	30	66	212	184
— n° 3 (1). .	912	1644	256	204	16	125	272	329
Rat n° 1	40,7	68,4	3,86	2,85	3,81	4,64	7,67	7,49
— n° 2	37,6	94,0	2,3	2,61	3,72	6,85	6,02	9,49
— n° 3	85,7	215,3	7,21	8,51	6,92	15,09	14,13	23,60

(1) Les valeurs données pour la dépense minima représentent les moyennes des valeurs des pré- et postpériodes.

TABLEAU IX.— Rapport de l'azote des corps créatiniques à l'azote total dans la dépense azotée minima et dans l'inanition complète (Valeurs quotidiennes moyennes).

Animaux	N total (mg.)		N créatinine (mg.)		N créatine (mg.)		N créatinine + créatine (mg.)		en p. 100 de N total					
									N créatinine		N créatine		N créatinine + créatine	
	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition	Dépense minima	Inanition
Porc n° 1.....	973	1007	57	40	9,1	23	66,1	63	5,8	3,9	0,9	2,2	6,7	6,1
— n° 2.....	770	915	66	43	10,9	23	76,9	66	8,4	4,4	1,4	2,2	9,8	6,6
— n° 3.....	912	1644	92	74	6,7	45	98,7	119	10,0	4,5	0,7	2,7	10,7	7,2
Rat n° 1.....	40,7	68,4	1,40	1,04	1,39	1,69	2,79	2,73	3,4	1,5	3,4	2,4	6,8	3,9
— n° 2.....	37,6	94	0,84	0,96	1,35	2,50	2,19	3,46	2,2	1,0	3,5	2,6	5,7	3,6
— n° 3.....	85,7	215,3	2,63	3,10	2,52	5,51	5,15	8,61	3,0	1,3	2,9	2,5	5,9	2,8

un cas (Porc n° 3) elle atteint un chiffre près de 8 fois plus élevé que celui qu'elle présente dans la dépense minima. Bien que moins considérables, les faits sont de même nature chez le Rat.

L'examen direct des tableaux d'expériences, et particulièrement de ceux relatifs au porc chez qui la possibilité de prolongation des essais permet d'encadrer la période d'inanition entre deux périodes d'alimentation glucidique, montre que l'augmentation d'intensité de la créatinurie apparaît dès le second jour d'inanition et disparaît aussitôt après le retour au régime antérieur. Le porc ne constitue donc nullement une exception et la créatinurie du jeûne doit être considérée comme un phénomène général.

Simple balancemènt créatine $\rightleftarrows$ créatinine dans l'inanition ou production supplémentaire de créatine. — L'examen du tableau VIII où figurent, à côté des valeurs respectives de la la créatine et de la créatinine, celles de leurs sommes permet de comprendre l'antagonisme qui s'est créé entre les chercheurs, les faits affirmés de part et d'autre pouvant être également exacts. En effet, la créatinine baisse souvent, mais pas toujours, lors du passage de l'alimentation glucidique à l'inanition ; tandis que la créatine augmente toujours. Et si, dans certains cas, il y a compensation entre la baisse de l'une et la montée de l'autre, la somme des deux restant la même pendant la dépense azotée minima et le jeûne (Porcs 1 et 2 ; Rat 1) ce phénomène ne s'observe pas toujours. Dès que le rejet de créatine devient très important, la somme des deux corps, dans l'inanition, dépasse de beaucoup ce qu'elle était dans la dépense azotée minima ; de 20 p. 100 chez le Porc 3 ; 57 p. 100 chez le Rat 2 ; 67 p. 100 chez le Rat 3 (1).

Sans doute, lorsque s'observent la chute de la créatinine et l'ascension corrélative de la créatine avec maintien d'une somme sensiblement constante des deux, sont-ce là des faits qui militent en faveur de la doctrine de l'intervention des glucides dans la transformation de la créatinine, doctrine vivement défendue par Rose et Dimmitt [21]. Les glucides de réserve disparaissant, on peut imaginer en effet que la créatine ne pouvant plus se transformer à leur aide, apparaît, puis augmente.

(1) Au cours de recherches dont les résultats seront incessamment publiés, Terroine et Mlle Boy ont relevé des augmentations plus considérables encore chez le Lapin.

Mais en admettant même, et dans tous les cas, la réalité de ce processus, il reste impuissant à expliquer la totalité des faits observés puisque, au-delà d'une certaine intensité, la créatinurie fait plus que compenser le déficit de créatinine. Et l'augmentation du taux de la somme « créatinine + créatine » est encore plus grande en réalité qu'elle n'apparaît dans les chiffres brutalement rapportés, le poids de l'animal ayant diminué au cours de l'inanition.

Que les corps créatiniques soient donc rejetés sous une forme ou sous l'autre, par suite de la présence de tel ou tel constituant favorisant la transformation de l'un dans l'autre, transformation dont la possibilité ainsi que la lenteur ont été mises en évidence par Benedict et Osterberg [1] chez le Chien, Rose, Ellis et Helming [22] chez l'Homme, l'augmentation indéniable de la somme des deux corps ne se peut concevoir que comme conséquence d'un excès de production. Or la créatinine variant peu, ou même diminuant, il s'agit uniquement d'une production de créatine.

L'inanition ne crée donc pas seulement un trouble dans le mécanisme — si ce mécanisme intervient vraiment — de la transformation normale de la créatine en créatinine, elle entraîne une production supplémentaire de la créatine.

Créatinurie et bilan azoté. — D'où provient le surplus de créatine fabriqué par l'organisme au cours de l'inanition ? Le tableau VIII montre que, à l'intérieur de chaque espèce animale étudiée, la production supplémentaire de créatine est d'autant plus grande que la perte azotée est plus élevée. Ceci apparaît mieux encore des chiffres ci-dessous où sont mis en parallèles les surplus d'excrétion de la créatine et de l'azote total.

Surplus d'excrétion pendant le jeûne par rapport à la dépense azotée minima (mg.)		Surplus de N créatine en p. 100 du surplus de N total
N total	N créatine	
—	—	—
	Porc	
34	13,0	38 p. 100
138	12,9	9 —
732	38,3	5 —
	Rat	
277	0,30	1 —
56,4	1,15	2 —
129,6	2,99	2 —

Dans ces conditions, il est difficile de rejeter l'existence d'un lien étroit entre dégradation endogène totale et production de créatine. Tout comme à Steenbock et Gross [26] la créatinurie nous apparaît comme le résultat d'une synthèse effectuée aux dépens des produits de dégradation des matières protéiques. Une preuve supplémentaire et convaincante résiderait dans l'existence d'un rapport fixe, pour chaque espèce animale, entre les excrétions supplémentaires de créatine et d'azote total. Ceux, calculés ci-dessus, ne montrent aucune concordance. Nous ne croyons point qu'il faut, pour cela, rejeter l'idée d'une formation synthétique de créatine. De multiples causes peuvent intervenir pour expliquer l'absence d'un rapport fixe, et, en particulier : le fait qu'un tel rapport devrait être calculé uniquement avec l'azote d'origine protéique et non avec l'azote total qui renferme les corps puriques et la créatinine, tous deux de toute autre origine ; le fait qu'un processus ultérieur de destruction de la créatine, souvent invoqué, peut faire disparaître une partie du corps formé.

Lieu d'origine de la créatine urinaire dans l'inanition. — Nous avons réuni, dans le tableau IX, les proportions de l'azote de la créatinine, de celui de la créatine et de leur somme que renferme l'azote total dans la dépense azotée minima et dans l'inanition.

Dans tous les cas, le pourcentage de l'azote de la créatinine diminue, ce qui se comprend facilement. Si la production de créatinine reste constante ou ne varie que fort peu lors du passage de l'alimentation glucidique à l'inanition, en revanche il y a toujours augmentation de l'excrétion azotée totale. La chute du rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N total}}$ s'en suit nécessairement.

Les faits sont beaucoup moins cohérents en ce qui touche à la créatine. Tandis qu'en passant de la dépense azotée minima à l'inanition, le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ augmente fortement chez le Porc,, il diminue chez le Rat. Fait curieux, il tend à atteindre chez tous les sujets des deux espèces une même valeur voisine de 2,5. Y a-t-il là simple coïncidence ou fait significatif ? C'est ce que nous essaierons de voir dans l'avenir par l'extension de recherches identiques à d'autres espèces animales.

En tout cas, il est évident que ce rapport présente une va-

leur sensiblement plus faible que celle offerte par le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ du muscle. Mais les objections précédemment formulées contre la signification de ce rapport valent à nouveau. En outre si l'on calcule le rapport, non de l'azote de la créatine à l'azote total, mais le rapport qui existe entre les excès par comparaison avec l'alimentation glucidique, on trouve des valeurs inférieures à celles du rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ du muscle chez le Rat, mais considérablement plus élevées chez le Porc. On ne peut donc reconnaître, chez ce dernier animal tout au moins, pour unique origine à la créatine urinaire du jeûne, celle libérée par la fonte musculaire. Ici encore, nous sommes amenés à conclure à l'existence nécessaire d'un processus synthétique effectué aux dépens des matériaux libérés par la dégradation des matières protéiques de tous les tissus.

Conclusions.

1. Au cours d'un régime alimentaire plaçant l'animal au niveau minimum de sa dépense azotée spécifique, le Porc présente une régularité quotidienne remarquable de l'excrétion de la créatinine et des oscillations considérables du taux d'excrétion de la créatine. La créatininurie constitue une véritable constante.

2. Des porcelets de 10 ou 25 kg., en pleine croissance, présentent au niveau de la dépense azotée minima une excrétion calculée par kg/24 heures qui varie suivant les sujets de 17 mg.,5 à 33 mg.,4 pour la créatinine, de 1 mg.,3 à 9 mg.,3 pour la créatine. Toutefois tandis que la première se maintient fixe, la seconde diminue et tend même à disparaître lorsque se prolonge le régime alimentaire qui permet la dépense azotée minima.

3. Le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N total}}$ est très différent chez les sujets de même espèce placés au niveau de la dépense azotée minima, les valeurs extrêmes observés chez le Porc étant de 6,3 et 25,5 p. 100. La créatinine ne peut donc pas être considérée comme un représentant quantitatif du métabolisme azoté endogène total ; si elle l'était, elle devrait rester dans un rapport fixe avec ce

métabolisme chez tous les individus de même espèce et de poids voisin.

4. Le rapport $\frac{\text{N créatinine}}{\text{N total}}$ de l'urine, dans la dépense azotée minima, est toujours plus élevé et parfois considérablement, que le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ du muscle.

5. La substitution de l'inanition au régime glucidique assurant la dépense azotée minima provoque toujours une créatinurie intense, tout en augmentant la grandeur de la perte azotée.

6. Au cours de l'inanition, il peut y avoir diminution de la créatinine à peu près exactement compensée par l'augmentation de la créatine. Mais dès que la créatinurie est intense, la somme « créatinine + créatine » est beaucoup plus élevée dans l'inanition que dans la dépense azotée minima. L'inanition comporte une production supplémentaire, parfois considérable, de créatine.

7. La créatine rejetée au cours du jeûne l'est en quantité d'autant plus grande que l'excrétion azotée totale est plus élevée. Il est très vraisemblable que cette créatine est produite synthétiquement aux dépens des matériaux résultant de la dégradation des substances protéiques de tous les tissus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benedict (S. R.) and Osterberg (E). — Studies in creatine and creatinine metabolism. III On the origin of urinary creatine. *J. of biol Chem.*; 1919, **18**, 195-214.
   Benedict (S. R.) and Obsterberg (E). — Studies in creatine and creatinine metabolism. V. The metabolism of creatine. *J. of biol. Chem.*; 1923 **56**, 229-252.
2. Benedict (F. G.) and Diefendorf (A. R). — The analysis of urine in a starving woman. *Am. J. of Physiol.*; 1907, **18**, 362-376.
3. Cathcart (E. P.) — The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism *J. of Physiol.*; 1909 **39**, 311-330.
4. Deuel (K. J.); Sandiford (I.) and Boothby (W M.). A study of the nitrogen minimum. The effect of sixty-three days of a protein-free diet on the nitrogen partition products in the urine and on the heat production. *J. of biol. Chem.*; 1928, **76**, 391 406.
5. Dorner. Zur Bildung von Kreatin und Kreatinin in Organismus, besonders der Kaninchen Z. *f. physiol. Chem.*, 1907, **52**, 225-278.
6. Folin (O). - Laws governing the cheminal composition of urine. *Am. J. Physiol*; 1905, **13**, 66-115
7. Garot (L). — L'excrétion des corps créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Arch. int. Physiol*; 1927, **29**, 55-64.
8. Gross (E G.) and Steenbock (H.). — Creatinuria II Arginine and cystine as precursors of creatine. *J. of biol. Chem.*; 1921, **47**, 33-43.
9. Howe (P. E.), Mattill (H. A.), and Hawk (P. B.). — Fasting studies VI. Distribution of nitrogen during a fast of one hundred and seventeen days. *J of biol. Chem*; 1912, **11**, 103 127.
10. Hunter (A). — Creatine and Creatinine. *Mongraphs of Biochemistry*; 1 vol., VI, 275, 1928, Longmans, Green and Co, London.
11. Mac Collum (E. V.) and Hoagland (D. R). — Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors II. The influence of fat feeding on endogenous nitrogen metabolism. *J. of biol. Chem.*; 1913, **16**, 317-320.
12. Mac Collum (E. V.) and Hoagland (D. R). — Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors III. The benzoic acid on the endogenous nitrogen metabolism. *J. of biol. Chem.*; 1913. **16**. 321-325.
13. Mac Collum (E. V.) and Steenbock (H). — On the creatine metabolism of the growing pig. *J. of biol. Chem*; 1912 **13**, 209-219.
14. Mendel (L. B) et Rose (W. C). Experimental Studies on creatine and creatinine I The rôle of the carbohydrates in creatine and creatinine metabolisme. *J. of biol: Chem*; 1911, **10**. 213-253

15. Mitchell (H. H.) and Carmann (G. G).— The biological value of the nitrogen of mixtures of patent white flour and animal foods. *J. of biol. Chem.* ; 1926, **68**, 183 215.

16. Morgulis (S).— A note on the creatine-creatinine excretion during fasting. *J. of biol. Chem.*, 1929, **83**, 299-310.

17. Myers (V. C.) and Fine (M. S). — The influence of starvation upon the creatine content of muscle. *J. of biol. Chem.* ; 1913, **15**, 283-304.

18. Palladin (A). — Uber die Kreatinin-und Kreatinausscheidung beim Hammel unter normalen Bedingungen und im Hunger. *Arch. f. ges. Physiol.* ; 1924, **203**, 93-99.

19. Palladin (A.) und Epelbaum (S). — Uber dem Einfluss von Hungern auf den Kreatingehalt in Muskeln und auf die Kreatin und Kreatininausscheidung *Bioch. Z.* ; 1929, **204**, 150 164

20. Palmer W. W.), Means (J. H) and Gamble (K). — Basal metabolism and creatinine elimination. *J. of biol Chem.* ; 1914, **19**, 239-244.

21. Rose (W. C.), Dimmitt (P. W.) and Bartlett (H. L) — Experimental studies on creatine and creatinine. VIII The alleged exogenous origin of urinary creatine in the protein of the diet. *J. of biol. Chem.* ; 1918, **34**, 601 612.

22. Rose (W. C.), Ellis (H. R.) and Helming (O. C). — The transformation of creatine into creatinine by the male and female human organism. *J. of biol. Chem.* ; 1928, **77**, 171-184.

23. Rubner M). - Uber die Elementarzusammensetzung des Harnes bei verschiedener Ernährung nach Versuchen von Elmer Berry M. P. E. *Z. f. d. ges. exp. Med.* ; 1930, **73**, 144-177.

24. Schulz (W). Der Verlauf der Kreatininausscheidung in Harn des Menschen mit besonderer Berucksichtigung des Einflusses der Muskelarbeit. *Arch. f. ges. Physiol* ; 1921, **186**, 126-171.

25. Ssawron (E). — Beitrag zur Frage über den Kreatinstoffwechsel bei Ferkeln. *Arch. f. d. ges. Physiol.* ; 1927, **216**, 534-539.

26. Steenbock (H.) and Gross (E. G.). — Creatinuria I Exogenous origin of urinary creatin. *J. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 265-289.

27. Terroine (E. F.), Bonnet (R), Chotin (R.) et Mlle Mourot (G.). — Le rôle des sels ammoniacaux organiques, des albumines déficientes et des albumines efficaces dans la couverture de la dépense azotée endogène spécifique. *Arch. int. Physiol.*, 1930, **33**, 60-85.

28. Terroine (E. F.), Mlle Boy (G), Mlle Champagne (M.) et Mlle Mourot (G.). - La répartition de l'azote urinaire dans le métabolisme azoté indogène spécifique au cours de la croissance. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 634-636.

29. Terroine (E. F.) et Garot (L.). — L'excrétion de la créatinine et la grandeur de la dépense énergétique des homéothermes. *Arch. int. Physiol.* 1926, **27**, 69-85.

30. Terroine (E. F.) et Mme Sorg-Matter (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des homéothermes : validité interspécifique. *Arch int. Physiol.*, 1927, **29**, 121-131

31. Towles (C.)and Voegtlin(C.)— Creatine and creatinine metabolism in dogs during feeding and inanition with especial reference to the function of the liver *J. of biol. Chem.*, 1912, **10**, 479 497.

32 Underhill F P.). — Studies in creatine metabolism II The influence of alkali upon creatine elimination during inanition. *J. of biot. Chem.*, 1916, **27**, 141-146.

33 Wolf (C. G. L.) und Osterberg (E) — Eiweissstoffwechsel beim Hunde II Stickstoff und Schwefelstoffwechsel während des Hungers und bei Unternährung mit Eiweiss, Kohlehydraten und Fetten. *Bioch. Z.*, 1911, **35**, 329-362.

34 Zeller (H.). — Einfluss von Fett und Kohlenhydrat bei Eiweisshunger auf die Stickstoffausscheidung. *Arch. f. Physiol.*, 1914, 213-236.

35. Zwarenstein (H). — Studies in creatinine and uric acid metabolism. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 742-750.

CHAPITRE II.

L'excrétion de la créatinine et de la créatine au cours d'intoxications (acide benzoïque, phlorhizine, phosphore) provoquant une augmentation de la dépense azotée endogène.

§ 1. — Objet du travail.

Nos observations antérieures nous ont amené à penser que la quantité de créatine rejetée dans l'inanition, alors que la dépense azotée est uniquement d'origine endogène, est liée à l'existence d'une synthèse effectuée aux dépens de quelques-uns des matériaux résultant de la dislocation des substances protéiques de tous les tissus.

Les faits significatifs, à cet égard, nous paraissent les suivants : la créatinurie du jeûne croît parallèlement à la grandeur de la perte azotée ; elle diminue et tend à disparaître au cours d'un régime alimentaire qui permet à l'animal d'atteindre le niveau minimum de la dépense azotée endogène ; la valeur exprimant la proportion de l'azote de la créatine rejetée en excès au cours du jeûne dans l'excès d'azote total est souvent très élevée et ne peut s'expliquer par une simple perte de la créatine musculaire.

En revanche, tandis que la créatine urinaire s'élève ou s'abaisse en fonction de la dépense azotée totale, la créatinine ne présente aucun changement ou ne subit que des modifications insignifiantes. L'ensemble de ce tableau donne donc l'impression d'une indépendance très grande, sinon totale, entre le métabolisme de la créatine et celui de la créatinine, le premier lié au métabolisme azoté général, le second constituant une opération distincte.

Toujours en s'en tenant à la dépense endogène, il nous a paru que d'autres faits pourraient permettre la discussion des problèmes relatifs à l'origine de la créatine et de la créatinine

et donner, s'ils concordent avec ceux précédemment acquis, une assise plus solide aux conceptions précédemment formulées.

Même dans les cas les plus favorables, l'inanition ne provoque pas, par rapport à la dépense minima, une augmentation considérable de dégradation azotée. Parfois la variation est très faible et c'est, sans doute, dans des cas de ce genre que Mac Collum et Steenbock [11] n'ont pu observer la créatinurie chez le Porc.

Mais si les phénomènes ont bien la cause que nous leur attribuons, il est un moyen de les rendre plus apparents : grandir cette cause, c'est-à-dire la destruction azotée, en ajoutant à l'inanition l'administration de poisons connus pour provoquer une dégradation plus ou moins étendue et plus ou moins intense des tissus.

Sans doute, d'assez nombreuses observations ont-elles déjà été faites à l'aide de poisons de cette nature et particulièrement avec l'acide benzoïque, la phlorizine et le phosphore. Mais apportent-elles une solution certaine aux divers problèmes qui nous préoccupent ?

Acide benzoïque. — Les premiers, semble-t-il, Mac Collum et Hoagland [10] ont signalé un fait d'importance capitale : à un porc recevant une alimentation glucidique, l'administration d'acide benzoïque, en même temps qu'elle provoque une augmentation très sensible de la dépense azotée endogène totale, ne modifie nullement la production de créatinine. 10 g. d'acide benzoïque peuvent faire passer le rejet de N total de 2 g.,40 à 5 g.,44 cependant que la créatinine n'a pas bougé.

Réunissant cette observation à celles faites sur les effets des ingestions d'acides, Mac Collum et Hoagland concluent à l'existencce d'origines diverses des éléments de la dépense azotée totale et, particulièrement, à l'indépendance de la créatinine. Shipple et Sherwin [14] font d'ailleurs, quant au mode d'action de l'acide benzoïque, des constatations analogues.

Fait capital, répétons-le, et qui n'a pas suffisamment attiré l'attention des physiologistes. Il est évident, en effet, que si le métabolisme endogène de l'azote peut être doublé sans que soit touchée la créatinine, l'excrétion de celle-ci ne peut être considérée comme une image fidèle de la valeur de celui-là. Il était donc indispensable, non seulement de renouveler une telle observation, mais de rechercher si les mêmes phénomènes se

déroulent lorsque l'augmentation de la dépense azotée endogène est provoquée par d'autres poisons. Et ce fut là un des buts initiaux de notre travail.

Mais s'ils ont soigneusement noté la constance de l'excrétion de créatinine, en revanche, ni Mac Collum et Hoagland, ni Shipple et Sherwin ne parlent de la créatine. Or, si la grandeur de la créatinurie est fonction de la dégradation azotée totale, comme nous l'avons admis, l'intoxication benzoïque doit être marquée par une apparition ou une augmentation de la créatine urinaire. C'est là un fait qu'il convenait de rechercher. Son exactitude, si elle était démontrée, constituerait un nouvel argument en faveur de l'indépendance et de la diversité d'origine de la créatinine et de la créatine urinaires.

Phlorhizine. — L'un des traits essentiels du diabète provoqué par la phlorhizine, comme du diabète humain, est l'apparition d'une azoturie plus ou moins marquée, laquelle traduit une dégradation plus ou moins intense des matières albuminoïdes des tissus. Il est donc tout naturel de rechercher ce que deviennent les excrétions de créatine et de créatinine au cours de l'intoxication phlorhizinique.

A la vérité ce n'est point cette préoccupation qui, dans la plupart des cas, à incité nos devanciers à étudier l'action de la phlorhizine sur l'excrétion des corps créatiniques. Ce fut surtout celle de vérifier l'existence réelle d'un rôle du glucose dans la conversion de la créatine en créatinine. Si la créatinine est formée à partir de la créatine, si la transformation normale de la créatine en créatinine exige la mise en œuvre du glucose, lors d'un trouble du métabolisme tel que l'organisme ne sait plus utiliser le glucose qu'il reçoit ou qu'il forme, la créatine doit apparaître dans l'urine. Ajoutons que, si cette doctrine est exacte, une quantité correspondante de créatinine doit disparaître.

Quoi qu'il en soit des raisons qui ont présidé à l'ouverture des recherches sur les effets de l'intoxication phlorhizinique, non seulement les conclusions formulées sont loin d'être concordantes, mais la discorde existe même sur certains faits.

Simultanément en 1910, Cathcart et Taylor [3] d'une part, Krause et Cramer [7] de l'autre, signalent l'apparition de la créatinurie au cours du diabète phlorhizinique. Les premiers y voient une preuve certaine du rôle du glucose dans la transfor-

mation de la créatine en créatinine. Mais Krause [6] constate, chez l'Homme, que le coefficient total « créatinine + créatine » est inférieure à la normale, chez le diabétique. Le diabète créerait donc un trouble du métabolisme des corps créatiniques d'un caractère plus complexe qu'un simple défaut de conversion.

L'observation de la créatinurie a été fréquemment renouvelée par les auteurs qui se sont succédés depuis dans l'étude de cette question (*Voir les indications bibliographiques dans l'ouvrage de* Hunter, *pages* 201, 206, 207, 211 et 212). Toutefois, Abderhalden et Buadze [1] viennent d'affirmer tout récemment que la phlorhizine ne provoque aucune augmentation des corps créatiniques. D'autre part, Thomas, Malevanaia et Imas [15] signalent une augmentation de la créatinine qu'ils attribuent à la transformation du noyau guanidique de l'arginine. Ils ne disent malheureusement pas, dans le bref compte-rendu qu'ils donnent de leur travail, s'il s'agit de la créatinine totale, ce qui pourrait s'expliquer par la seule augmentation de créatine, ou de la créatinine préformée, ce qui serait un important fait nouveau.

Enfin, il y a contradiction complète dans les explications données de la créatinurie phlorhizinique.

Wolf et Osterberg [16] sont frappés par l'existence d'un rapport remarquablement constant entre l'excrétion de l'azote total et celle de la créatine, au point de formuler l'hypothèse d'une identité des processus qui aboutissent à la libération de l'excès d'azote rejeté dans l'urine et de ceux qui engendrent la créatine. Manière de voir qui pourrait s'appuyer en outre sur les constatations de Lieben et Laszlo [9] d'après lesquelles la phlorizine ne provoque de créatinurie que si l'excrétion de l'azote total est augmentée.

En revanche, Benedict et Osterberg [2] nient tout rapport entre la dégradation des tissus et l'excrétion de créatine. « Il n'y a pas de parallèlisme, écrivent-ils, entre la destruction des tissus de l'organisme et l'élimination de créatine. Epargner l'azote corporel n'affecte pas le rejet de la créatine ». Cette négation est fondée essentiellement sur le fait que le sujet phlorhiziné, nourri de matières protéiques en quantités telles que son bilan azoté est positif rejette encore de la créatine. Pour eux, la créatine serait un produit formé, et en grande quantité, au cours du métabolisme normal. La phlorhizine la fait apparaître dans l'urine uniquement parce qu'elle s'oppose à sa conversion ultérieure.

Le problème mérite donc d'être repris. La comparaison, sur un même sujet, des périodes pendant lesquelles il est amené au niveau minimum de la dépense endogène avec celles où la phlorhizine provoque une perte azotée élevée peut y apporter quelque lumière.

En outre, un point fort important, laissé jusqu'ici dans l'ombre est le maintien ou non d'une constance de la somme « créatinine + créatine » dans la dépense azotée minima et dans l'intoxication phlorhizinique. Les deux doctrines ci-dessus exposées ne sont peut-être, en effet, nullement incompatibles. Il peut, à la fois, y avoir normalement formation de créatine parallèlement avec la dégradation azotée et destruction ultérieure. La phlorhizine peut, à la fois, grandir le premier phénomène et diminuer le second. Mais s'il y a augmentation incontestable de la somme, si cette augmentation porte uniquement sur la créatine, il y aura là un argument sérieux en faveur et de la néoformation de cette dernière, et par conséquent de l'indépendance des processus générateurs de créatine et de créatinine. C'est ce que nous tâcherons à contrôler.

Phosphore. — L'augmentation considérable de la dégradation azotée lors de l'intoxication par le Phosphore est un fait classique. Mais nous n'avons qu'un nombre très restreint d'études relatives aux effets de ce poison sur l'excrétion des corps créatiniques.

En 1902, Lefmann [8] signale que le Phosphore provoque une augmentation de la créatine et une diminution de la créatinine. Y aurait-il ici le balancement dont il est si souvent question ?

D'une étude systématique de Palladin et Kudrjawzewa [13] il ressort que la créatine n'apparait pas dans l'urine du lapin si on administre tous les 2 jours à cet animal 0 mg.,8 de phosphore par kg., d'animal. Mais si on introduit des doses beaucoup plus élevées, de 2 à 4 mg., il y a non seulement apparition de créatine, mais aussi augmentation de la créatinine. Or, dans le même temps, la teneur en créatine du muscle est plus élevée que la normale. Il est donc bien difficile de ne pas conclure, ici, à l'existence d'une synthèse.

Bien que la précédente étude ait été fort bien conduite nous avons cru devoir entreprendre de nouvelles expériences sur cette question afin de mettre leurs résultats en parallèle avec ceux obtenus dans l'étude des autres poisons.

Au total :

Etudier les effets sur l'excrétion de la créatinine et de la créatine de l'intoxication par des substances diverses (acide benzoïque, phlorhizine, phosphore) provoquant toutes une augmentation plus ou moins marquée de la dégradation des tissus, l'intoxication survenant lorsque l'animal est préalablement amené au niveau minimum de sa dépense azotée endogène par un régime alimentaire approprié ;

Observer s'il existe un balancement «créatine ⇄ créatinine » la somme restant constante dans la dépense azotée minima et au cours des diverses intoxications ou, au contraire, s'il y a variation de cette somme et si la variation porte sur les deux corps ou sur l'un d'eux seulement et lequel ;

Rechercher s'il y a un parallélisme, sinon même un rapport fixe, entre le taux de la dépense azotée et celui de la créatine rejetée au cours des intoxications ;

Tel est l'objet du présent chapitre.

§ 2.— **Technique.**

Dans ses grandes lignes, la technique est identique à celle précédemment adoptée : encadrement de la période d'intoxication entre deux périodes de dépense azotée minima. Il n'a été fait exception à cette règle que pour l'étude de l'intoxication phosphorée. Ici, des raisons d'économie — la crainte de perdre des Porcelets de valeur élevée — nous ont fait utiliser le Lapin. Dans ce cas, l'administration de Phosphore a simplement suivi une période où l'animal recevait une alimentation normale, quoique assez pauvre en matières protéiques.

Avec l'acide benzoïque et la phlorhizine, deux catégories d'essais ont été poursuivis afin de graduer les différences de dépense azotée. Ou bien le poison a été ajouté à l'alimentation glucidique, ou bien l'animal a été placé à l'inanition, les effets de l'agent toxique s'ajoutant à ceux du jeûne. Toutefois, même dans ce dernier cas, le sujet reçoit une petite quantité d'amidon, mais infime par rapport à ses besoins. C'est, en effet, en les offrant enrôbés dans une bouillie très épaisse que nous avons réussi au mieux à faire ingérer l'acide benzoïque et la phlorhizine.

Quant au phosphore, il a été introduit dans l'estomac, à la sonde, sous la forme d'huile phosphorée,

TABLEAU I. — Porc n° 1. — L'intoxication benzoïque au cours de l'inanition protéique.

Dates	Alimentation	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I.— Inanition protéique.— Poids : au début, 15 kg.,5 ; à la fin, 14 kgs.										
19-20 août....	Amidon..... 580 g.	0,145	1850	44	0,616	1,628	2,244	—2,099	0,388	0,037
20-21 —	Extrait de malt..... 10 g.	0,145	2200	83	1,226	1,474	2,700	—2,555	0,409	0,031
21-22 —	Mélange salin..... 10 g.	0,145	2000	26	0,449	1,380	1,829	—1,684	0,372	0,023
22-23 —	Sciure de bois ..... 10 g.	0,145	2200	0	0	1,685	1,685	—1,540	0,409	0,053
23-24 —	Huile de foie de Morue.. 5 g.	0,145	2450	0	0	1,705	1,705	—1,560	0,431	0,049
24-25 —	Jus de 1/2 citron.	0,145	2100	0	0	1,342	1,342	—1,197	0,420	0,021
25-26 —		0,145	1850	0	0	1,476	1,476	—1,331	0,462	0,019
26-27 —		0,145	2000	0	0	1,440	1,440	—1,295	0,400	0,060
27-28 —		0,145	1850	0	0	1,287	1,287	—1,142	0,425	0,040
28-29 —		0,145	1900	0	0	1,478	1,478	—1,333	0,437	0,038
							VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,259**	**0,428**	**0,035**
Période II.— Inanition protéique et acide benzoïque. — Poids : au début et à la fin, 14 kgs.										
29-30 août....	Alimentation identique à celle de	0,145	1760	0	0	1,865	1,865	—1,720	0,369	non dosé
30-31 —	la Période I.	0,145	1650	0	0	1,320	1,320	—1,175	0,379	0,050
31 août-1er sep.	Additionnée de 5 g. d'acide benzoï-	0,145	1900	20	0,303	1,516	1,819	—1,674	0,437	0,057
1-2 septembre	que par jour.	0,145	1900	0	0	1,379	1,379	—1,234	0,399	0,076
2-3 —		0,145	2150	36	0,633	1,483	2,116	—2,971	0,387	0,086
3-4 —		0,145	1900	0	0	1,379	1,379	—1,234	0,399	0,076
							VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,495**	**0,395**	**0,058**
Période III.— Inanition protéique.— Poids : au début, 14 kgs, à la fin, 15 kgs.										
4-5 septembre.	Alimentation identique à celle de	0,145	1750	28	0,380	1,039	1,419	—1,274	0,367	0,021
5-6 —	la Période I.	0,145	1550	46	0,390	1,125	1,515	—1,370	0,387	0,016
6-7 —		0,145	1970	non pesées	0,078	0,929	1,007	—0,862	0,413	0,008
7-8 —		0,145	1900	0	0	0,998	0,998	—0,853	0,353	0,027
							VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,089**	**0,380**	**0,018**

TABLEAU II.— Porc n° 2.— L'intoxication benzoïque dans l'inanition complète.
Poids de l'animal : au début, 18 kgs ; à la fin, 19 kgs,

Dates	Alimentation	A. benzoïque administré g.	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	A. benzoïque rejeté g.	N fécal g.	N urinaire g.	N total rejeté g.	N Bilan g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I. — Inanition protéique commencée deux jours avant le début des mesures.												
11-12 février..	Amidon..... 620 g.	0	0,290	1280	35,2	non dosé	0,184	1,516	1,700	—1,410	0,369	0,099
12-13 —	Sucre..... 50 g.	0	0,290	1550	3,5	id.	0,026	1,614	1,640	—1,350	0,341	0,129
13-14 —	Extrait de malt..... 10 g.	0	0,290	1390	25,0	id.	0,158	1,390	1,548	—1,258	0,362	0,109
14-15 —	Huile d. foie d. Morue 10 g.	0	0,290	1440	9,3	id.	0,073	1,499	1,572	—1,282	0,360	0,116
15-16 —	Mélange salin..... 10 g.	0	0,286	1340	32,3	0,356	0,207	1,477	1,684	—1,398	0,366	0,108
16-17 —	Sciure de bois. .... 10 g.	0	0,286	1240	20,4	0,329	0,138	1,088	1,226	—0,940	0,371	0,120
	Jus de 1/2 citron.											
	Eau..... 1750 g.											
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,273**	**0,361**	**0,113**
Période II. — Inanition complète et administration d'acide benzoïque.												
17-18 février..	Amidon..... 30 g.	5	0,013	910	11,2	3,682	0,092	2,322	2,414	—2,401	0,363	0,257
18-19 —	Eau à volonté.	5	0,013	740	13,5	3,037	0,105	3,264	3,369	—3,350	0,351	0,388
19-20 —		8	0,013	510	2,0	5,247	0,033	3,351	3,384	—3,371	0,360	0,470
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—3,042**	**0,358**	**0,362**
Période III.— Inanition protéique.												
20-21 février..	Alimentation identique à celle	0	0,286	290	11,3	0,480	0,162	1,800	1,962	—1,676	0,350	0,192
21-22 —	de la Période I.	0	0,286	1430	15,6	1,982	0,149	1,241	1,390	—1,104	0,352	0,114
22-23 —		0	0,286	1110	0	0,359	0	1,362	1,362	—1,076	0,355	0,114
23-24 —		0	0,286	1455	7,6	0,404	0,120	1,784	1,804	—1,518	0,361	0,120
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,297**	**0,358**	**0,117**

TABLEAU III.— Porc n° 3.— L'intoxication benzoïque dans l'inanition complète.
Poids de l'animal : au début, 26 kgs ; à la fin, 27 kgs.

Dates	Alimentation	A. benzoïque administré g.	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	A. benzoïque rejeté g.	N fécal g.	N urinaire g.	N total rejeté g.	N Bilan g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I. — Inanition protéique commencée deux jours avant le début des mesures.												
2-3 février....	Amidon..... 950 g.	0	0,237	1660	0	non dosé	0	1,355	1,355	—1,118	0,736	0,042
3-4 —	Sucre..... 50 g.	0	0,237	1540	25,8	id.	0,265	0,935	1,200	—0,963	0,607	0,147
4-5 —	Extrait de malt..... 10 g.	0	0,237	2000	12	id.	0,086	1,101	1,187	—0,950	0,749	0,188
5-6 —	Huile de foie de Morue 10 g.	0	0,237	1650	6,5	0,438	0,114	1,280	1,394	—1,157	0,614	0,145
6-7 —	Mélange salin..... 10 g.	0	0,237	1610	8,7	0,409	0,035	1,380	1,415	—1,178	0,634	0,143
7-8 —	Jus de 1/2 citron.	0	0,237	1560	4,2	0,376	0,054	0,923	0,977	—0,740	0,610	0,121
	Eau..... 2000 g.											
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,017**	**0,658**	**0,131**
Période II. — Inanition complète et administration d'acide benzoïque.												
8- 9 février ..	Amidon..... 40 g.	5	0,010	1160	0	3,800	0	1,575	1,575	—1,565	0,610	0,210
9-10 —	Eau à volonté.	10	0,010	1160	6,6	8,154	0,086	2,215	2,301	—2,291	0,617	0,253
10-11 —		10	0,010	450	0	6,676	0	3,319	3,319	—3,309	0,649	0,276
11-12 —		10	0,010	860	12,0	11,930	0,246	3,039	3,285	—3,275	0,632	0,323
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—2,608**	**0,627**	**0,265**
Période III.— Inanition protéique.												
12-13 février ..	Alimentation identique à celle	0	0,237	100	40,2	0,370	0,506	0,448	0,954	—0,717	0,306	0,061
13-14 —	de la Période I.	0	0,237	1420	0	0,821	0	1,042	1,042	—1,042	0,845	0,006
14-15 —		0	0,237	1650	0	0,763	0	0,942	0,942	—0,705	0,707	0,020
15-16 —		0	0,237	2360	0	0,409	0	0,866	0,886	—0,629	0,708	0,100
16-17 —		0	0,237	1610	0	0,521	0	2,019	2,019	—1,782	0,632	0,119
17-18 —		0	0,432	1380	76,2	0,542	1,633	1,946	3,579	—2,147	0,621	0,125
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**—1,519**	**0,653**	**0,114**

TABLEAU IV. — Porc n° 4. — L'intoxication phlorhizinique dans l'inanition protéique.

Dates	Alimentation	Phlorhizine administrée g.	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	Glucose de l'urine g.	N fécal g.	N urinaire g.	N total rejeté g.	N Bilan g.	Créatinine g	Créatine g.
Période I.— Inanition protéique. — Poids : au début, 15 kg.,5 ; à la fin, 15 kgs.												
19-20 août....	Amidon ..... 580 g.	0	0,145	1800	0	0	0	1,390	1,390	—1,245	0,378	0,036
20-21 —	Extrait de malt..... 10 g.	0	0,145	2100	25	0	0,375	1,407	1,782	—1,637	0,357	0,035
21-22 —	Mélange salin..... 10 g.	0	0,145	1900	0	0	0	1,398	1,398	—1,253	0,353	0,022
22-23 —	Huile de foie de Morue 5 g.	0	0,145	2000	0	0	0	1,860	1,860	—1,715	0,222	0,008
23-24 —	Sciure de bois..... 10 g.	0	0,145	1850	0	0	0	1,420	1,420	—1,275	0,370	0,055
24-25 —	Jus de 1/2 citron.	0	0,145	2090	0	0	0	1,472	1,472	—1,327	0,400	0,060
25-26 —		0	0,145	1700	0	0	0	1,441	1,441	—1,296	0,357	0,068
26-27 —		0	0,145	2020	0	0	0	1,600	1,600	—1,455	0,404	0,060
27-28 —		0	0,145	1700	0	0	0	0,863	0,863	—0,718	0,425	0,025
28-29 —		0	0,145	2025	0	0	0	1,287	1,287	—1,142	0,405	0,012
								VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—1,202**	**0,393**	**0,046**
Période II. — Inanition protéique et intoxication phlorhizinique.— Poids : au début et à la fin, 15 kgs.												
29-30 août....	Alimentation identique à celle	2,5	0,145	1860	0	0	0	1,488	1,488	—1,343	0,427	0,038
30-31 —	de la Période I.	5	0,145	1600	0	5,6	0	1,376	1,376	—1,231	0,409	0,100
31 août-1 sept.		5	0,145	1860	0	6,04	0	1,398	1,398	—1,253	0,412	0,146
1-2 septembre.		5	0,145	2130	0	3,83	0	1,243	1,243	—1,098	0,426	0,063
2-3 —		0	0,145	2000	46	traces	0,818	1,432	2,250	—2,105	0,360	0,060
3-4 —		0	0,145	2000	16	0	0,400	1,576	1,976	—1,831	0,412	0,068
								VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—1,477**	**0,406**	**0,079**
Période III.— Inanition protéique. — Poids : au début, 15 kgs. ; à la fin, 15 kg.,5.												
4-5 septembre.	Alimentation identique à celle	0	0,145	1600	7	0	0,139	1,328	1,467	—1,322	0,336	0,019
5-6 —	des Périodes I et II.	0	0,145	1600	0	0	0	1,432	1,432	—1,287	0,400	0,016
6-7 —		0	0,145	1980	non pesées	0	0,109	1,500	1,609	—1,464	0,455	0,008
								VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—1,357**	**0,396**	**0,014**

TABLEAU V. — Porc n° 5. — L'intoxication phlorhizinique dans l'inanition complète.
Poids du sujet : au début, 16 kgs ; à la fin, 15 kgs.

Dates	Alimentation		Phlorhizine administrée g	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	Glucose de l'urine g.	N fécal g.	N urinaire g.	N total rejeté g.	N Bilan g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I. — Inanition protéique.													
28 fév.-1 mars.	Amidon	600 g.	0	0,277	1600	18,3	0	0,390	1,412	1,802	—1,525	0,535	0,049
1-2 mars	Sucre Extrait de malt	40 g. 10 g.	0	0,277	1700	30,4	0	0,352	1,500	1,852	—1,575	0,522	0,035
2-3 —	Huile de foie de Morue	10 gg.	0	0,277	1300	2,5	0	0,025	1,410	1,435	—1,158	0,540	0,050
3-4 —	Mélange salin	10 gg.	0	0,277	1710	8,0	0	0,078	1,665	1,743	—1,466	0,530	0,055
4-5 —	Jus de 1/2 citron. Eau	1750 g.	0	0,277	1450	2,8	0	0,025	1,479	1,504	—1,227	0,533	0,047
5-6 —			0	0,277	1670	0	0	0	1,693	1,693	—1,416	0,547	0,044
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—1,394**	**0,534**	**0,050**
Période II. — Inanition totale et intoxication phlorhizinique.													
6-7 mars	Amidon	10 g.	1	0,008	380	0	0,452	0	0,855	0,855	—0,847	0,542	0,078
7-8 —	Eau à volonté.		4	0,004	630	0	3,150	0	3,385	3,385	—3,381	0,549	0,360
8-9 —			4	0,004	270	0	2,570	0	2,428	2,428	—2,424	0,547	0,352
9-10 —			4	0,004	570	0	3,767	0	3,092	3,092	—3,088	0,534	0,415
									VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**—2,964**	**0,543**	**0,375**
Période III. — Inanition protéique.													
10-11 mars	Alimentation identique à celle		0	0,277	630	6,0	8,505	0,226	2,548	2,774	—2,497	0,543	0,348
11-12 —	de la Période I.		0	0,133	1350	2,0	6,534	0,026	1,488	1,514	—1,381	0,553	0,100
12-13 —			0	0,133	1260	0	traces	0	1,970	1,970	—1,837	0,543	0,047
13-14 —			0	0,133	1100	0	0	0	2,019	2,019	—1,886	0,533	0,039

TABLEAU VI. — Porc n° 6. — L'intoxication phlorhizinique dans l'inanition complète.
Poids du sujet : au début, 14 kgs ; à la fin, 12 kg.,5.

Dates	Alimentation		Phlorhizine administrée g.	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	Glucose de l'urine g.	N fécal g	N urinaire g.	N total rejeté g.	N Bilan g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I. — Inanition protéique.													
28 fév.-1 mars.	Amidon.....	500 g.	0	0,233	1670	3,0	0	0,022	1,169	1,191	—0,858	0,415	0,085
1-2 mars	Sucre.....	40 g.	0	0,233	1750	24,2	0	0,300	1,509	1,809	—1,576	0,452	0,060
	Extrait de malt....	10 g.											
2-3 —	Huile de foie de Morue...	10 g.	0	0,233	1720	0	0	0	1,378	1,378	—1,378	0,438	0,070
3-4 —	Mélange salin.....	10 g.	0	0,233	1420	22,6	0	0,144	1,238	1,382	—1,149	0,426	0,063
4-5 —	Sciure de bois	10 g.	0	0,233	1670	25,6	0	0,373	1,457	1,830	—1,597	0,441	0,062
	Jus de 1/2 citron.												
5-6 —	Eau.....	1750 g.	0	0,233	1560	2,3	0	0,076	1,265	1,341	—1,108	0,430	0,060
								VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :			**—1,277**	**0,433**	**0,066**
Période II. — Inanition totale et intoxication phlorhizinique.													
6-7 mars.....	Amidon.....	10 g.	2	0,008	500	12,6	0,620	0,160	0,791	0,951	—0,943	0,442	0,096
7-8 —	Eau à volonté.		4	0,004	1220	1,2	3,611	0,024	3,988	4,012	—4,008	0,432	0,482
8-9 —			4	0,004	740	4,3	3,108	0,100	1,350	1,450	—1,446	0,430	0,457
9-10 —			4	0,004	820	0	3,936	0	2,320	2,320	—2,316	0,439	0,380
								VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :			**—2,590**	**0,433**	**0,439**
Période III. — Inanition protéique.													
10-11 mars ...	Alimentation identique à celle		0	0,233	720	4,5	7,416	0,122	1,131	1,253	—1,020	0,442	0,277
11-12 —	de la Période I.		0	0,113	1520	8,4	1,216	0,124	1,058	1,182	—1,069	0,434	0,115
12-13 —			0	0,113	1450	3,0	0	0,068	1,149	1,217	—1,104	0,431	0,069
13-14 —			0	0,113	1320	32,8	0	0,333	1,838	2,171	—2,058	0,442	0,057

Tableau VII.— L'intoxication phosphorée et l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Régime alimentaire	P ingéré mg.	Urine cm³	N urinaire total g.	Créatinine totale g.	Créatinine g.	Créatine g.
Lapin n° 1. — Poids : au début, 2710 g. ; à la fin, 2540 g.							
A — Période d'alimentation normale.							
19.3.1930	Betteraves..	0	175	0,785	0,110	0,088	0,022
20 —	Pommes de terre.	0	260	0,715	0,115	0,097	0,018
21 —		0	230	0,711	0,130	0,106	0,024
22 —		0	340	0,743	0,116	0,096	0,020
	Valeurs quotidiennes moyennes :			**0,738**	**0,117**	**0,0968**	**0,021**
B.— Période d'inanition avec intoxication phosphorée.							
23 —	Eau à volonté....	2,8	200	1,330	0,136	0,102	0,035
24 —		4,0	310	3,405	0,371	0,191	0,180
25 —		5,6					
	Valeurs quotidiennes moyennes :			**1,578**	**0,169**	**0,0977**	**0,072**
Lapin n° 2.— Poids : au début, 3340 g. ; à la fin, 3010 g.							
A.— Période d'alimentation normale.							
19.3.1930	Betteraves.	0	360	1,301	0,142	0,121	0,021
20 —	Pommes de terre..	0	350	0,938	0,147	0,130	0,017
21 —		0	280	0,872	0,143	0,131	0,012
22 —		0	220	0,813	0,146	0,126	0,020
	Valeurs quotidiennes moyennes :			**0,981**	**0,144**	**0,127**	**0,017**
B. — Période d'inanition avec intoxication phosphorée.							
23 —		4	175	1,442	0,172	0,136	0,036
24 —	Eau à volonté... .	6,8	260	1,936	0,195	0,121	0,074
25 —		8,4					
26 —		0	420	5,476	0,530	0,330	0,020
27 —		0					
	Valeurs quotidiennes moyennes :			**1,770**	**0,179**	**0,117**	**0,062**

§ 3.— **Résultats expérimentaux.**

Les données expérimentales sont réunies dans les tableaux I à VII. Comme toujours, pour calculer l'excrétion minima qui nous sert de témoin, la constance de l'excrétion azotée a été prise comme indice. Lorsque, malgré la mise au régime sans matières protéiques quelques jours avant le début des mesures,

la régularité de dépense azotée n'est point établie, les premiers jours sont écartés (Tableaux I à IV).

Les résultats expérimentaux n'appellent aucune observation particulière.

§ 4. — Discussion des résultats.

L'excrétion de créatinine. — Nous avons relevé, dans le tableau VIII les valeurs moyennes de toutes nos périodes expérimentales, plaçant les excrétions de créatine et de créatinine vis-à-vis les dépenses azotées. Tout d'abord on constatera que le taux de l'excrétion azotée a toujours augmenté. Augmentation assez faible lorsque l'alimentation sans matières protéiques a été continuée pendant l'intoxication ; parfois considérable lorsque les effets de l'inanition et ceux du poison se sont ajoutés. Nous avons donc bien réalisé d'excellentes conditions de discussion des problèmes posés.

Un fait significatif apparaît d'une manière immédiate : la constance remarquable, jamais altérée, de l'excrétion de la créatinine. A la seule exception d'un cas d'intoxication phosphorée où l'on relève une diminution de 7 p. 100 du taux de l'excrétion, partout ailleurs, les modifications observées, de sens différent, se tiennent nettement à l'intérieur des limites d'erreur expérimentales. C'est là une constatation que rend peut être plus frappante encore l'examen direct des résultats expérimentaux.

Si l'on écarte les quelques observations quotidiennes portant sur des volumes urinaires s'écartant par trop de la moyenne, on voit se succéder jour après jour, à travers toutes les périodes, qu'il y ait ou non action de la substance toxique, les mêmes valeurs d'excrétion de la créatinine. Régularité particulièrement saisissante dans les tableaux II, V et VII où l'on retrouve constamment la même quantité de créatinine même malgré des variations considérables de volume urinaire. Et cette constance s'observe quelles que soient les substances toxiques utilisés, substances dont les actions sont entièrement différentes.

Il nous paraît donc définitivement démontré que le métabolisme de la créatinine n'a rigoureusement rien de commun avec le métabolisme des autres composés azotés. C'est une production autonome, se poursuivant d'une manière régulière, traduisant une opération physiologique distincte, sans aucun doute capitale

pour l'organisme, et sur laquelle les processus relatifs aux autres composants azotés n'exercent aucun retentissement. Une fois de plus nous avons la preuve que la créatinine ne peut être considérée comme un représentant exact du métabolisme azoté endogène, mais constitue, dans l'ensemble de ce métabolisme, un élément distinct dont la signification reste entièrement à dégager.

Excrétion et production de créatine. — Autant on est frappé, lors de l'examen du tableau VIII, par l'immutabilité de la créatinine, autant on l'est par l'augmentation considérable de l'excrétion de créatine. Cette dernière double dans les cas les moins favorables ; elle peut aller jusqu'à sextupler et constituer, en valeur absolue, des quantités très importantes, parfois égales ou même supérieures à celles de la créatinine. Or, comme il n'y a aucune modification de la créatinine, on ne saurait songer à parler ici d'un balancement, par suite de troubles s'opposant à la conversion en créatinine d'une partie de la créatine normalement produite par l'organisme. Devant l'abondance des quantités de créatine rejetées, devant le fait que ces quantités s'ajoutent à la créatinine normalement excrétée, il semble impossible de nier l'existence d'une production supplémentaire provoquée par l'administration de l'agent toxique. Cette production n'entraînant aucune modification de la créatinine prouve, à nouveau, l'indépendance des processus générateurs des deux corps.

Causes de la créatinurie. — Nos observations permettent-elles de départager les chercheurs qui voient dans la créatinurie le résultat de l'absence ou de l'inutilisation du glucose entraînant l'impossibilité de conversion de la créatine en créatinine de ceux qui la font dépendre uniquement de la grandeur de la dépense azotée ? Une première observation faite grâce à l'examen du tableau VIII montre tout d'abord : que, dans l'intoxication phosphorée, les augmentations de dépense azotée étant très voisines dans les deux expériences, les augmentations de créatine sont également très voisines ; que dans chacune des séries acide benzoïque et phlorhizine, il y a un parallélisme remarquable entre la production de créatine et le rejet d'azote.

TABLEAU VIII. — Comparaison du taux de la dépense azotée et de celui des excrétions de créatinine et de créatine.

Agent toxique	Dégradation azotée				Excrétion de la créatinine				Excrétion de la créatine			
	Dans		Différence		Dans		Différence		Dans		Différence	
	la dépense minima	l'intoxication	en valeur absolue	en p. 100	la dépense minima	l'intoxication	en valeur absolue	en p. 100	la dépense minima	l'intoxication	en valeur absolue	en p. 100
Acide benzoïque	1174	1495	+321	+ 27,3	404	395	— 9	— 2,2	26	58	+ 32	+ 123
—	1268	2608	+1340	+105,6	655	627	—28	— 4,2	122	265	+ 143	+ 117
—	1285	3042	+1757	+136	359	358	— 1	— 0,2	115	372	+ 257	+ 223
Phlorhizine	1274	1477	+203	+ 15,9	395	406	+11	+ 2,8	30	79	+ 49	+ 163
—	1277	2590	+1313	+102,8	433	433	0	0	66	439	+ 373	+ 565
—	1394	2964	+1570	+112,6	534	543	+ 9	+ 1,6	50	375	+ 325	+ 650
Phosphore (1)	738	1578	+840	+113,8	96,8	97	+ 0,2	+ 0,2	21	72	+ 51	+ 243
—	981	1770	+789	+ 80,3	127	117	—10	— 7,7	17	61	+ 44	+ 259

(1) Il ne s'agit pas, dans le cas de l'intoxication phosphorée, de la dépense azotée minima, mais de l'excrétion azotée urinaire du Lapin lors d'une alimentation constituée par des pommes de terre et des betteraves.

En outre, l'élévation du taux de la créatine a été observée dans tous les cas et quel que soit l'agent toxique employé. Si l'on peut admettre que la phlorhizine s'oppose à l'utilisation du glucose, si l'on peut admettre que l'empoisonnement phosphoré comporte un trouble du métabolisme des glucides [Embden et Isaak [4] ; Franck et Isaak [5]], cette manière de voir est inadmissible pour l'acide benzoïque. Or tous ces poisons qui agissent de manière si profondément différentes, particulièrement sur le métabolisme des glucides, présentent un caractère commun : ils augmentent tous, et parfois en proportion considérable, la dégradation azotée endogène. N'est-il donc pas plus raisonnable de mettre en rapport la formation de créatine qui leur est commune avec leur action sur le métabolisme azoté global qui leur est également commune plutôt qu'avec une intervention sur le métabolisme des glucides que tous n'exercent point ? De surcroit, il n'est pas sans intérêt de rappeler que la créatinurie vient d'être récemment signalée par Marougin [12] comme conséquence de l'anesthésie chloroformique ; or, c'est un fait bien connu que la décharge azotée urinaire suivant l'administration de chloroforme.

Dans tous les cas, comme dans l'inanition, nous imaginons que les matériaux azotés résultant de la dislocation des molécules protéiques vont se diriger les uns vers l'urée, d'autres vers la créatine. Qu'il y ait possibilité d'une dégradation ultérieure de ce dernier corps, cela est très vraisemblable et nous y reviendrons. Mais il y a au moins passage par lui lors de la transformation de certains noyaux présents dans la molécule protéique.

Le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$.— Comme dans le cas de l'inanition, une preuve inattaquable de l'existence d'un lien de cause à effet entre grandeur de la dépense azotée et intensité de la production de créatine serait administrée par la mise en évidence d'un rapport fixe entre créatine et azote total.

Nous avons relevé dans le tableau IX les excès de rejet de créatine et d'azote dans les périodes d'intoxication par rapport aux périodes de dépense azotée minima et nous avons calculé les rapports des premiers aux seconds. Il ne s'en dégage, en ce qui regarde le problème posé, rien de bien net. Fait assez curieux, les rapports sont assez voisins à l'intérieur de chacune des séries portant sur l'un des poisons étudiés. Doit-on en conclure que

ces divers poisons détruisent des tissus différents, inégalement libérateurs de noyaux susceptibles d'engendrer la créatine ? C'est là une hypothèse très vraisemblable, mais qui reste à démontrer. Les rapports de beaucoup les plus élevés le sont lors de l'intoxication phlorhizinique. Cette observation pourrait parler en faveur de l'existence d'un double rôle de la phlorhizine, comme nous le laissions entendre dans notre introduction, et réconcilier les antagonismes : toute action entraînant une augmentation de destruction azotée endogène a pour conséquence une formation synthétique de créatine aux dépens de certains noyaux libérés ; en outre, lorsque cette action trouble le métabolisme des glucides, elle s'opposerait à la transformation ultérieure de la créatine en un produit plus profondément dégradé. Ce ne sont là, pour le moment, qu'hypothèses devant être soumises à de nouvelles investigations expérimentales.

Tableau IX. — Le rapport $\frac{\text{N créatine}}{\text{N total}}$ dans les intoxications qui augmentent la dégradation azotée.

Agent toxique	Excès de N total de l'intoxication sur la dépense minima mg.	Excès de N de créatine de l'intoxication sur la dépense minima mg.	Excès de N de la créatine en p. 100 de l'excès de N total
Acide benzoïque	321	11,6	3,6
—	1340	52,2	3,9
—	1757	93,8	5,3
Phlorhizine. . .	203	17,8	8,7
—	1313	136,2	10,3
—	1570	118,6	7,5
Phosphore.	789	14,9	1,8
—	840	18,6	2,2

Conclusions.

1. Lors d'intoxications par l'acide benzoïque, la phlorhizine, le phosphore, survenant au cours d'un régime permettant la réduction au minimum de la dépense azotée endogène on observe toujours simultanément : une élévation de l'azoturie, le main-

tien rigoureux du taux antérieur de l'excrétion de créatinine, une augmentation très nette et parfois considérable de l'excrétion de la créatine.

2. La créatinine restant remarquablement constante lorsque la dépense azotée endogène varie dans le rapport de 1 à 2,4 est le témoin d'opérations autonomes, faisant partie du métabolisme endogène de l'azote, mais ne saurait être un représentant qualifié de la valeur globale de ce métabolisme.

3. L'absence de tout lien entre les taux d'excrétion de la créatine et de la créatinine au cours des intoxications par l'acide benzoïque, la phlorhizine ou le phosphore, le premier pouvant augmenter considérablement cependant que le second reste absolument fixe, manifeste à la fois l'existence d'une production de créatine et l'indépendance des processus générateurs de créatine et de créatinine.

4. La provocation de la créatinurie par des poisons qui n'ont pour trait commun que d'augmenter la dégradation azotée, le parallélisme entre les quantités rejetées de créatine et d'azote total, sont autant de faits qui militent en faveur d'une formation synthétique de la créatine — peut être transitoire — au cours de la dégradation de certains noyaux constituants des matières protéiques.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Abderhalden (E.) und Buadze (S.). — Weiterer Beitrag zum Problem der Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. *Z. physiol Chem.*, 1930, **189**, 65-79.
2. Benedict (S. R.) and Osterberg (E.). — Studies in creatine and creatinine metabolism III On the origin of urinary creatine. *J. of biol. Chem.*, 1914, **18**, 195-214
3. Cathcart (E. P.) and Taylor (M. R.) — The influence of carbohydrate-and fat on protein metabolism.II The effect of phloridzine-glycosuria. *J. of Physiol.*, 1910, **41**, 276-284.
4. Embden (G.) und Isaak (S.). — Uber den Einfluss der Phosphorvergiftung auf den Lactacidogengehalt des Kaninchenmuskels. *Z. f. physiol. Chem.*, 1921, **113**, 263-270
5. Frank (E.) und Isaak (S.). — Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. *Arch. f. exp. Pat. u Pharm.*, 1911, **64**, 274 292.
6. Krause (R. A.). — The excretion of creatin in diabetes. *Quart. J. of exp. Physiol.*, 1910, **3**, 289-296.
7. Krause (R. A.) and Cramer (W.). — The occurence of creatine in diabetic urine. *J. of Physiol*, 1910, **40**, *Proc. Physiol. Soc.*, LXI.
8. Lefmann (G.). — Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. *Z. f. physiol. Chem.*, 1908, **57**, 476-514.
9. Lieben (F.) und Laszlo (D.). — Uber die Beziehungen des Kreatins zum Eiweiss-und Kohlehydratstoffwechsel *Bioch. Z.*, 1926, **176**, 403-430.
10. Mc Collum (E. V.) and Hoagland (D. R.) — Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors III The influence of benzoic acid on the endogenous nitrogen metabolism. *J. of biol. Chem*, 1913, **16**, 321-325.
11. Mc Collum (E. V.) and Steenbock (H.). — On the creatine metabolism of the growing pig. *J. of biol. Chem.*, 1912, **13**, 209-219.
12. Marougin (M.). — Il comportamento dei corpi creatinici dopo le narcoti e nelle malattie del fegato e della milza. *Policlinico, sez. chir.*, 1926, **33**, 619-640.
13. Palladin (A.) und Kudrjawzewa (A.). — Uber den Einfluss der Phosphowergiftung auf das Muskel-Kreatin und auf die Kreatin und Kreatininausscheidung. Z. *f. physiol Chem.*, 1924, **136**, 45-56.

14. Shiple (G. I.) and Sherwin (C. P). — Synthesis of amino-acids in animal organism, I. Synthesis of glycocol and glutamin in the human organism. *J. of Am. Chem. Soc* , 1922, **44**, 618-624.

15 Thomas (P.), Malevanaia (M.) et Imas (R.) — Action des doses faibles de phlorhizine sur l'élimination azotée. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 375-377.

16 Wolf (C. G. L.) und Österberg (E). — Eiweissstoffwechsel beim Hunde. *Bioch. Z.*, 1911, 35, 329 363.

CHAPITRE III.

L'excrétion de la créatinine et de la créatine dans le métabolisme exogène de l'azote en fonction de la valeur biologique des matières protéiques,

§ 1. — Objet du travail.

Tandis qu'aucun doute ne s'est jamais élevé sur le fait, mis en évidence par Folin [6] que le métabolisme exogène des matières protéiques n'exerce aucune influence sur l'excrétion de la créatinine, en revanche de très vives controverses se sont engagées et se poursuivent en ce qui regarde le retentissement de la destruction des matières albuminoïdes apportées du dehors sur la production de créatine.

Nous ne referons point ici l'exposé, tant de fois fait, des multiples expériences à l'aide desquelles les uns tentent de montrer qu'une alimentation, si riche soit-elle en matières protéiques, n'entraîne jamais l'apparition de la créatinurie, tandis que d'autres veulent établir qu'une intense dégradation des albumines alimentaires est nécessairement accompagnée par une formation de créatine.

Rapportons simplement deux phrases caractéristiques de ces manières de voir qui, de prime abord, paraissent irréductiblement opposées :

« Nous sommes convaincus que, sous une forme ou une autre, la créatinurie est étiologiquement reliée au métabolisme protéique d'origine exogène ou endogène..... » [Steenbock et Gross [17]].

« La théorie qui attribue l'excrétion de créatine lors d'une alimentation sans créatine à une origine exogène des matières

protéiques de l'alimentation est intenable » [Rose, Dimmitt et Bartlett [15]].

Il convient de remarquer, d'ailleurs, qu'en dehors de ceux qui se sont attaqués directement au problème de la formation de la créatine aux dépens des matières protéiques, bon nombre de physiologistes tentent d'apporter indirectement des arguments pour la discussion de ce problème. Ce sont ceux qui étudient la possibilité de formation de la créatine aux dépens de corps tels que l'arginine, la guanidine, l'histidine. Ces substances étant libérées au cours de la dislocation de la molécule albuminoïde, il serait impossible de refuser à cette dernière ce que l'on aurait démontré exact pour l'un de ses composants.

A cet égard d'ailleurs, les résultats sont fort discordants. Sans doute, Bergmann et Köster [2], Bergmann et Zerwas [3] ont-ils réussi à préparer *in vitro* de la créatine à partir de la guanidine ; sans doute la possibilité de formation de la créatine *in vivo* à partir de l'arginine est-elle affirmée par Abderhalden et Buadze [1], Gross et Steenbock [11], mais elle est niée par Grant, Lorimer, Christmann et Lewis [10], par Hyde et Rose [12], par Lieben et Laszlo [13] tout au moins en ce qui regarde l'arginine d'origine exogène. Il en est de même de la formation aux dépens de l'histidine qu'admettent Abderhalden et Buadze [1] et que Schumann [16] rejette.

Il se pourrait d'ailleurs que le désaccord entre ceux qui défendent et ceux qui repoussent une origine de la créatine aux dépens des matières protéiques exogènes s'expliquât par la différence des êtres sur lesquels les expériences ont été conduites.

Presque tous les essais sur l'Homme adulte ont donné des résultats négatifs. Mais ne serait-ce pas dû au fait que les processus destructeurs de la créatine y sont plus intenses et que ce corps disparaît au fur et à mesure de sa formation.

Il n'est pas sans intérêt de relever, en effet, que tous les résultats positifs ont été obtenus sur des sujets normalement producteurs de créatine : chez les Enfants par Denis et Kramer [4] et par Garot [9] ; chez la Femme par Denis et Minot [5] et par Wang, Hawks, Huddlestun, Wood et Smith [20] ; chez le Porcelet en pleine croissance par Mac Collum et Steenbock [14] Gross et Steenbock [11], Garot [7].

Il est évident que l'étude des origines de la créatine — aussi bien dans le métabolisme exogène que dans le métabolisme endogène — exige la réalisation des conditions nécessaires pour

observer et mesurer la créatine produite, non de celles où, une production s'effectuant, elle risque de passer inaperçue par suite d'une destruction ultérieure. Toute question relative à l'origine de la créatine ne doit donc être étudiée que sur des sujets normalement producteurs, c'est-à-dire des animaux jeunes.

C'est ce faisant qu'ont été apportés les arguments les plus probants, à notre avis, en faveur de la formation de la créatine aux dépens des matières protéiques exogènes :

Chez des porcelets nourris uniquement d'amidon, l'addition de 100 g. de caséine fait passer la créatine de 60 à 103 mg. [Gross et Steenbock [11]. D'une manière générale la substitution à un régime n'apportant que des substances ternaires d'une alimentation de même valeur énergétique, mais riche en azote, tandis qu'elle ne modifie pas l'excrétion de créatinine, augmente dans des proportions considérables celles de créatine, observation que Garot fait successivement sur le Porcelet [7] et sur l'enfant [9]. Toutefois on pourrait objecter qu'ici l'excès de créatine était une conséquence indirecte de l'absorption de matières protéiques. On sait, en effet, que d'après la conception de Voit, reprise par Lusk, de l'action dynamique spécifique, il y aurait excitation générale du métabolisme, d'où destruction supplémentaire des tissus.

Lorsque des porcelets en pleine croissance reçoivent une alimentation toujours identique quant à ses constituants organiques, toujours également riche en matières protéiques, mais tantôt presque totalement privée de substances minérales et tantôt suffisamment abondante en sels, la rétention azotée est beaucoup plus faible lors de l'absence de substances salines [Terroine et Mme Malher-Mendler [18]]. Simultanément, la créatinine ne variant toujours pas, la créatine augmente considérablement [Garot [8]]. Elle s'est donc formée en excès aux dépens de la portion de matières protéiques qui, ne pouvant être utilisée, a été démolie. Et l'on ne saurait invoquer ici une différence d'excitation, puisque la quantité et la nature des acides aminés introduits dans l'organisme sont rigoureusement constantes.

De ces faits, et d'une manière plus générale, de la formation de la créatine aux dépens des matières protéiques, Gross et Steenbock [11] donnent une explication, actuellement encore du domaine de l'hypothèse, mais extrêmement séduisante. Il semble bien que cette explication ait son point de départ dans une in-

téressante observation de Mac Collum et Steenbock [14] faite au cours de leurs études sur les effets de l'addition de certaines matières albuminoïdes à un régime strictement glucidique, chez le Porcelet en croissance « Une ingestion élevée de protéiques de certaines sources conduit à l'élimination de créatine, mais une quantité égale d'une autre source peut causer l'excrétion de quantités très faibles ».

La formation de créatine serait donc en rapport, non seulement avec la quantité, mais aussi avec la constitution des matières protéiques. Laissons ici Gross et Steenbock [17] expliquer eux-mêmes comment ils comprennent ces faits : « Prenons comme premier exemple de l'effet de l'alimentation protéique sur la créatinurie, le cas d'un animal en croissance active. Pour la croissance un animal a besoin, dans la matière protéique de son alimentation, d'une certaine quantité de ceux des acides aminés qu'il ne peut pas synthétiser. Nous avons un exemple d'un tel amino-acide dans la lysine. Si une protéine ingérée est pauvre en lysine et incapable de couvrir les besoins de l'animal en croissance, alors les autres acides aminés, même s'ils sont présents en quantité et proportion convenables pour construire la nouvelle molécule protéique ne peuvent pas être tous retenus. Ils sont alors retenus seulement dans la mesure que le déterminant, lysine, de la croissance, le permet. L'excès est métabolisé pour libérer de l'énergie et tout l'azote est excrété dans l'urine. Une partie de cet azote apparaît comme urée et une partie, si des précurseurs de la créatine sont présents en excès relativement à la demande pour la synthèse protéique, comme créatine » [17, p. 283].

Et plus tard, revenant sur la même idée, ils écrivent : « L'excrétion de la créatine serait ainsi considérée non-seulement comme le résultat de l'ingestion excessive de ses précurseurs mais aussi comme un résultat d'une ingestion déficiente des compléments des précurseurs nécessaires pour rendre possible la construction de matières protéiques » [11, p. 33].

Il est facile de voir si cette conception est exacte, tout en apportant de nouvelles preuves à la doctrine qui établit un lien entre la grandeur de la créatinurie et celle du métabolisme exogène de l'azote. Il existe en effet des différences profondes dans l'aptitude des diverses matières albuminoïdes à couvrir les besoins de croissance. Terroine et Mme Malher-Mendler [18] montrent, par exemple, que pour des régimes de même compo-

sition quantitative, différant uniquement par la nature de leur albumine, 64 p. 100 de l'azote sont retenus dans le cas de la viande et 45 p. 100 dans celui du Soja. Le reste est nécessairement dégradé. Dans ces conditions, la quantité de créatine rejetée devra être d'autant plus élevée que celle de l'azote retenu sera plus faible. En bref, les albumines devront se classer en sens inverse suivant leur valeur biologique et leurs propriétés génératrices de créatine. C'est à rechercher s'il en est bien ainsi qu'est consacrée la présente étude.

Au total :

Administrer à des Porcelets des alimentations complètes, riches en azote, quantitativement identiques, différant uniquement par la qualité des matières protéiques, choisies d'aptitude très variable à la couverture des besoins de croissance, afin de rechercher s'il existe un parallélisme entre la quantité d'azote dégradé et celle de créatine formée et si, par conséquent, une matière albuminoïde est d'autant plus génératrice de créatine que sa valeur biologique est moins élevée ;

Tel est l'objet du présent chapitre.

§ 2. — **Technique.**

Les recherches qui font l'objet de cette étude ont été poursuivies sur des Porcelets de 12 à 15 kg., animaux bien choisis pour mettre en évidence, si elles existent, les productions supplémentaires de créatine qu'on s'efforcera de provoquer.

Les périodes expérimentales dont on comparera les excrétions de créatine comportent une alimentation qui ne diffère uniquement que par la nature de la matière albuminoïde.

Le régime est constitué de la manière la plus favorable à la croissance quant à la quantité des matières organiques et à leur rapport entre elles. Les glucides, sous forme d'amidon, y figurent pour une part fort importante. Enfin, toutes les vitamines et tous les éléments minéraux nécessaires y sont présents.

Chaque expérience consiste en une comparaison de deux régimes offrant : l'un, une matière albuminoïde dont les constituants sont utilisés en proportion élevée pour la néoformation des tissus (albumines totales du lait, caséine) ; l'autre, une ma-

tière albuminoïde ne permettant qu'une rétention azotée beaucoup plus faible (albumines du soja, du maïs ; fibrine ; gluten).

En outre, lorsque nos recherches antérieures ne nous donnaient aucune indication sur le coefficient de rétention de la substance étudiée et dans les conditions de la présente étude, ce coefficient a été déterminé chez les sujets mêmes servant à la mesure de l'excrétion des corps créatiniques.

Comme toujours, les périodes expérimentales ont été assez longuement prolongées de manière à éviter les effets des états antérieurs ainsi que les erreurs qui pourraient être dues à un retard dans l'excrétion de la créatine signalé par divers auteurs.

§ 3. — **Résultats expérimentaux.**

Les résultats expérimentaux sont réunis dans les tableaux I à VI. Ils ne donnent lieu à aucune observation particulière.

TABLEAU I. — Action comparée de la caséine et des albumines du Soja sur l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation	Porc n° 1			Porc n° 2		
		Créatinine g.	Créatine g.	Poids kg.	Créatinine g.	Créatine g.	Poids kg.
	Période I.						
7- 8 mars....	Farine de Soja (12gN). 166 g.	0,360	0,081	12	0,348	0,069	11
8- 9 —	Farine de Manioc 284 g.	0,225	0,086		0,293	0,113	
9-10 —	Extrait de malt.. 10 g.	0,228	0,120		0,329	0,112	
10-11 —	Mélange salin... 10 g.	0,285	0,109		0,288	0,099	
11-12 —	Huile de foie de Morue . 5 g.	0,243	0,154		0,294	0,120	
12-13 —	Jus de 1/2 citron.	0,243	0,154		0,294	0,120	
13-14 —	Cendres d'os. .... 10 g.	0,325	0,162		0,289	0,139	
14-15 —	Eau. .... 1500 cm^3	0,225	0,126		0,287	0,103	
15-16 —		0,264	0,148		0,214	0,102	
16-17 —		0,285	0,159		0,215	0,081	
17-18 —		0,251	0,120		0,208	0,085	
18-19 —		0,251	0,120		0,208	0,085	
19-20 —		0,267	0,122		0,217	0,101	
20-21 —		0,283	0,160	12	0,244	0,116	11
	VALEURS MOYENNES :	**0,266**	**0,130**		**0,266**	**0,103**	
	Période II.						
21-22 mars ...	Caséine (12,3 N).	0,343	0,231	12	0,296	0,203	11
22-23 —	Farine de Manioc . 220 g	0,329	0,086		0,299	0,074	
23-24 —	Le reste identique à la Pé-	0,279	0,092		0,285	0,071	
24-25 —	riode I.	0,360	0,090		0,318	0,079	
25-26 —		0,314	0,078		0,290	0,068	
26-27 —		0,313	0,084		0,298	0,065	
27-28 —		0,303	0,075		0,261	0,065	
28-29 —		0,333	0,083	12	0,267	0,061	12
	VALEURS MOYENNES :	**0,319**	**0,084**		**0,288**	**0,069**	
	Période III.						
29-30 mars ...	Alimentation identique à	0,251	0,161	12	0,310	0,096	12
30-31 —	celle de la Période I.	0'295	0,135		0,262	0,094	
31 mars-1 avril		0'285	0,140		0,278	0,121	
1-2 avril.....		0'336	0,154		0,302	0,107	
2-3 —		0'350	0,167	14,5	0,388	0,115	14,5
	VALEURS MOYENNES :	**0,303**	**0,151**		**0,308**	**0,106**	

TABLEAU II. — Porc n° 3. — Action comparée des albumines du lait et des albumines du maïs sur la rétention azotée et l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation	N ingéré g.	Urine cm³	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
	Période I. — Poids du sujet : au début, 11 kgs ; à la fin, 13 kg.,5.									
7- 8 mars.	Lait écrémé..... 2l380	12,376	3000	51,63	0,77	3,67	4,44	7,93	0,375	0,093
8- 9 —	Farine de Manioc..... 275 g.	11,99	2340	24,76	0,25	3,46	3,71	8,28	0,351	0,087
9-10 —	Extrait de malt..... 10 g.	12,138	3150	69,65	1,49	3,21	4,70	7,43	0,378	0,079
10-11 —	Mélange salin..... 10 g.	12,100	2900	61,04	1,04	3,19	4,23	7,87	0,310	0,072
11-12 —	Cendres d'os..... 10 g.	12,04	2860	23,86	0,49	3,20	2,69	9,35	0,358	0,076
12-13 —	Huile de foie de Morue..... 5 g.	11,94	2800	23,60	0,63	3,03	3,66	8,28	0,322	0,050
13-14 —	Jus de 1/2 citron.	11,61	2500	16,61	0,32	3,51	3,83	7,78	0,312	0,062
14-15 —		12,75	2600	4,27	0,069	3,35	3,42	9,34	0,325	0,051
15-16 —		11,48	2800	15,99	0,15	3,72	3,87	7,61	0,380	0,085
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**12,04**						**+8,20**	**0,345**	**0,072**
	Période II. — Poids du sujet : au début, 13 kg.,5 ; à la fin, 14 kg.,5.									
16-17 mars.	700 g. Farine de Maïs.	12	2400	49,53	0,64	5,95	6,59	5,41	0,300	0,074
17-18 —	(remplace à la fois le lait et la farine de	12	2750	33,32	0,46	7,26	7,72	4,28	0,294	0,134
18-19 —	Manioc ; le reste est identique à la Pé-	12	3000	11,47	0,33	7,74	8,07	3,93	0,345	0,196
19-20 —	riode I).	12	2400	4,04	0,52	8,97	9,49	2,51	0,326	0,192
20-21 —		12	3400	28,18	0,56	7,14	7,77	4,30	0,363	0,166
21-22 —		12	2800	34,35	0,57	8,12	8,69	3,31	0,328	0,154
22-23 —		12	3000	82,85	1,34	7,00	8,34	3,66	0,321	0,147
23-24 —		12	2800	29,72	0,36	7,85	8,11	3,89	0,380	0,198
24-25 —		12	2700	0	0	7,02	7,02	4,98	0,367	0,191
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :	**12**						**+4,03**	**0,336**	**0,161**

TABLEAU III.— Porc n° 4.— Action comparée des albumines du lait et des albumines du Maïs sur la rétention azotée et l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation		N ingéré g.	Urine cm3	Fèces g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.	Créatinine g.	Créatine g.
Période I.— Poids du sujet : au début, 10 kg.,5 ; à la fin, 12 kg.,5.											
7- 8 mars.	Lait écrémé	2l380	12,376	2680	27,17	0,62	3,95	4,57	7,80	0,308	0,075
8- 9 —	Farine de Manioc	226 g.	11,99	2460	102,77	0,80	3,69	4,49	7,50	0,307	0,076
9-10 —	Extrait de malt	10 g.	12,138	2740	14,00	0,26	3,35	3,61	8,52	0,312	0,069
10-11 —	Cendres d'os	10 g.	12,100	2700	96,68	1,32	3,67	4,99	7,11	0,270	0,077
11-12 —	Mélange salin	10 g.	12,04	2920	15,70	0,95	2,77	3,02	9,02	0,312	0,075
12-13 —	Huile de foie de Morue	5 g.	11,94	2450	6,33	0,16	4,11	4,27	7,67	0,262	0,066
13-14 —	Jus de 1/2 citron.		11,61	2300	0	0	4,60	4,60	7,01	0,244	0,061
14-15 —			12,75	2500	12,34	0,12	8,67	8,79	3,96	0,312	0,055
15-16 —			11,48	2600	64,00	0,63	4,68	5,31	6,17	0,325	0,051
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**12,04**						**+7,60**	**0,295**	**0,067**
Période II.— Poids du sujet : au début, 12 kg.,5 ; à la fin, 14 kg.											
16-17 mars.	Farine de Maïs	700 g.	12	2650	6,29	0,082	4,46	4,54	7,46	0,305	0,092
17-18 —	(remplace à la fois le lait et la farine		12	2600	16,24	0,22	6,24	6,46	5,54	0,278	0,101
18-19 —	de Manioc ; le reste est identique à la		12	2700	5,34	0,13	6,85	6,98	5,02	0,337	0,177
19-20 —	Période I).		12	2500	0	0	7,50	7,50	4,50	0,287	0,137
20-21 —			12	2300	15,42	0,29	5,50	5,79	6,21	0,264	0,108
21-22 —			12	2600	23,80	0,33	8,16	8,49	3,51	0,299	0,110
22-23 —			12	2600	19,58	0,29	6,86	7,15	4,85	0,299	0,148
23-24 —			12	3200	0	0	7,04	7,04	4,96	0,299	0,119
24-25 —			12	2500	0	0	6,45	6,45	5,55	0,312	0,155
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**12**						**+5,28**	**0,298**	**0,127**

Tableau IV. — Porc n° 6. — Action comparée des albumines du lait et de la levure de bière sur la rétention azotée et l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation		Créatinine (g.)	Créatine (g.)
Période I.— Poids : au début, 10 kg. ; à la fin, 11 kg.,5.				
4- 5 août.....	Lait écrémé.....	2 l.500	0,207	0,034
5- 6 —	Farine de manioc...	220 g.	0,255	0,022
6- 7 —	Extrait de malt.....	10 g.	0,289	0,056
7- 8 —	Mélange salin.....	10 g.	0,306	0,030
8- 9 —	Huile de foie de Morue ...	10 g.	0,277	0,015
9-10 —	Sciure de bois.....	10 g.	0,303	0,018
10-11 —	Jus de 1/2 citron.		0,360	0,014
	Valeurs quotidiennes moyennes :		**0,286**	**0,027**
Période II.— Poids : au début, 11 kg.,5 ; à la fin, 12 kg.				
11-12 août.....	Identique à la première, sauf		0,244	0,020
12-13 —	en ce qu'elle contient de la		0,252	0,072
13-14 —	levure de bière qui apporte		0,263	0,171
14-15 —	la même quantité d'azote		0,260	0,137
15-16 —	que le lait.		dosages perdus	
16-17 —			0,260	0,110
17-18 —			0,287	0,115
	Valeurs quotidiennes moyennes :		**0,261**	**0,121**
Période III.— Poids : au début, 12 kg. ; à la fin, 14 kg.				
18-19 août.....	Identique à celle de la Pé-		0,341	0,119
19-20 —	riode I.		0,330	0,052
20-21 —			0,289	0,068
21-22 —			0,246	0,049
22-23 —			0,314	0,060
23-24 —			dosages perdus	
24-25 —			0,336	0,064
25-26 —			0,390	0,097
26-27 —			0,260	0,039
27-28 —			0,264	0,023
28-29 —			0,372	0,033
29-30 —			0,336	0,032
30-31 —			0,300	0,084
	Valeurs quotidiennes moyennes :		**0,322**	**0,054**
Période IV. — Poids : au début, 14 kg. ; à la fin, 14 kg.,5				
31 août-1 sept..	Identique à celle de la Pé-		0,306	0,095
1-2 septembre.	riode II.		0,250	0,100
2-3 —			0,300	0,132
3-4 —			0,436	0,194
4-5 —			0,375	0,105
	Valeurs quotidiennes moyennes :		**0,333**	**0,125**

Le bilan azoté dans la Période IV (levure de bière).

Dates	N ingéré g.	N fécal g.	N urinaire g.	N rejeté total g.	Bilan N g.
31 août-1 septembre..	12	0,523	3,635	4,158	7,842
1-2 septembre.....	12	2,288	2,898	5,186	6,814
2-3 —	12	0,810	3,984	4,794	7,206
3-4 —	12	0,730	4,160	4,890	7,110
4-5 —	12	1,083	3,528	4,611	6,389
Valeurs quotidiennes moyennes:	**12**				**7,272**

TABLEAU V. — Porc n° 7. — Action comparée des albumines du lait et de la fibrine sur la rétention azotée et l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation		Créatinine (g.)	Créatine (g.)
Période I — Poids du sujet : au début, 10 kg.,5 ; à la fin, 11 kg.,5.				
14-15 juillet. .	Lait écrémé.	2 l.500	0,312	0,019
15-16 —	Farine de manioc .	240 g.	0,306	0,049
16-17 —	Extrait de malt	10 g.	0,315	0,059
17-18 —	Mélange salin.	10 g.	0,360	0,016
18-19 —	Sciure de bois. . . .	10 g.	0,312	0,019
19-20 —	Huile de foie de Morue. . .	5 g.	0,299	0,025
20-21 —	Jus de tomate.	5 cm³	0,324	0,027
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**0,318**	**0,030**
Période II.— Poids du sujet : au début, 11 kg.,5 ; à la fin, 12 kg.				
21-22 juillet. . . .	Fibrine.	80 g.	0,311	0,045
22-23 —	Farine de manioc. .	300 g.	0,209	0,049
23-24 —	Le reste identique à la Pé-		0,235	0,065
24 25 —	riode I.		0,307	0,041
	VALEURS QUOTIDIENNES MOYENNES :		**0,265**	**0,050**

Le bilan azoté dans la Période II.

	N ingéré (g.)	N fèces (g.)	N urinaire (g.)	N rejeté total (g.)	Bilan N (g.)
21-22 juillet.	10,88	0,985	4,41	5,39	5,49
22-23 —	10,88	1,475	4,39	5,86	5,02
23-24 —	10,88	1,497	3,90	5,39	5,49
24-25 —	10,88	2,000	4,25	6,25	4,63
Valeurs quotidiennes moyennes :	**10,88**				**+ 5,15**

Tableau VI. — Porc n° 8.— Action comparée des albumines du lait et du gluten sur l'excrétion des corps créatiniques.

Dates	Alimentation	Créatinine (g.)	Créatine (g.)
Période I.— Poids du sujet : au début, 7 kg. ; à la fin, 9 kg.			
21-22 juillet....	Lait écrémé. 2 l.500	0,288	0,022
22-23 —	Farine de manioc .. 130 g.	0,238	0,147
23 24 —	Mélange salin..... 10 g.	0,288	0,065
24-25 —	Extrait de malt..... 10 g.	0,223	0,082
25-26 —	Cendres d'os..... 10 g.	0,171	0,107
26-27 —	Huile de foie de Morue .... 5 g.	0,217	0,021
27-28 —	Jus de 1/2 citron.	0,187	0,034
	Valeurs quotidiennes moyennes :	**0,230**	**0,068**
Période II. — Poids du sujet : au début, 9 kg. ; à la fin, 11 kg.			
28-29 juillet....	Gluten de riz..... 220 g.	0,191	0,025
29-30 —	Farine de manioc.. 120 g.	dosages	perdus
30-31 —	Le reste identique à la Pé-	0,139	0,134
31-1er août.....	riode I.	0,145	0,188
1-2 —		0,136	0,160
2-3 —		0,180	0,195
3 4 —		0,112	0,210
	Valeurs quotidiennes moyennes :	**0,150**	**0,152**
Période III. — Poids du sujet : au début et à la fin, 11 kg.			
4- 5 août.....	Identique à celle de la Pé-	0,232	0,155
5- 6 —	riode I.	0,300	0,120
6- 7 —		0,297	0,110
7- 8 —		0,282	0,078
8- 9 —		0,282	0,024
9-10 —		0,273	0,033

§ 4. — Discussion des résultats.

Pour discuter facilement à l'aide des faits acquis, les questions posées, nous avons réuni dans le tableau VII les valeurs quotidiennes moyennes d'excrétion de créatinine et de créatine de toutes les expériences (Colonnes 2 et 3). Nous y avons ajouté l'excrétion par kg/24 heures (Colonnes 5 et 6) l'animal recevant un régime de croissance ayant changé de poids au cours des essais. Enfin nous avons placé en face de ces valeurs celles des coefficients de rétention des albumines, coefficients déterminés dans des conditions identiques.

TABLEAU VII.— Relation entre la valeur biologique des substances protéiques alimentaires et leur action sur l'excrétion des corps créatiniques chez le Porc en croissance.

Nature de l'aliment azoté ingéré à raison de 12 g. N environ par jour	Excrétion quotidienne		Poids moyen de l'animal pendant la période (kg.)	Excrétion par kg. 24 heures		Coefficient d'utilisation des albumines p. 100
	Créatinine mg.	Créatine mg.		Créatinine mg.	Créatine mg	
Albumines du Soja	266	130	12	22,1	10,8	45 (1)
Caséine	319	84	12	26,5	7,0	61 (1)
Albumines du Soja	303	151	13,25	22,8	11,3	45 (1)
Albumines du Soja	266	103	11	24,1	9,3	45 (1)
Caséine	288	69	11,5	25,0	6,0	61 (1)
Albumines du Soja	308	106	13,25	23,2	8,0	45 (1)
Albumines totales du lait	345	72	12,25	28,8	5,8	68
Albumines totales du maïs	336	161	14	24,0	11,7	33
Albumines totales du lait	295	67	11,5	25,6	5,8	63
Albumines totales du maïs	298	127	13,25	22,4	9,5	44
Albumines totales du lait	318	30	11	28,9	2,7	63
Fibrine	265	50	11,25	23,5	4,3	47
Albumines totales du lait	286	27	10,75	26,6	2,5	68
Albumines totales de la levure	261	121	11,75	22,2	10,3	65
Albumines totales du lait	322	54	13	24,7	4,1	68
Albumines totales de la levure	333	125	14,25	23,2	8,7	65
Albumines totales du lait	230	68	8	28,7	8,5	68
Gluten	150	152	10	15 (?)	15,2	30

(1) D'après TERROINE et Mme MAHLER-MENDLER (18).

Les faits qui se dégagent de l'examen du tableau VII nous paraissent tout à fait démonstratifs.

En ce qui regarde la créatinine, et d'accord avec tous nos prédécesseurs, nous n'observons aucune modification sensible, à la seule exception d'un abaissement lors de l'alimentation au gluten qui nous paraît incompréhensible et que nous n'acceptons pas sans nouvel examen.

La créatine, en revanche, présente des modifications considérables dans le sens prévu. Dès qu'on substitue une albumine dont l'azote est faiblement retenu à une autre, hautement utilisée, le taux de la créatine s'élève ; il s'abaisse, si la substitution est faite en sens inverse.

L'examen des tableaux expérimentaux montre que cette modification se fait avec une grande rapidité :

La substitution de la farine de maïs au lait écrémé entraîne une élévation de 72 mg. à 134 chez le Porc n° 3 (tableau II) et de 67 mg., à 101 chez le Porc n° 4 (tableau III) dès le second jour ;

La substitution de la caséine à l'albumine de soja provoque une chute de 130 mg. à 86 chez le Porc n° 1 et de 103 mg., à 74 chez le Porc n° 2 (tableau I) également au second jour.

En fait les variations de la créatine suivent celles de l'excrétion azotée.

Sans doute nous ne pouvons faire un tableau d'ensemble, groupant tous les résultats acquis pour une comparaison générale car — nous l'avons vu précédemment pour le métabolisme endogène — il est de grandes différences individuelles dans la valeur de l'excrétion de créatine pour un même régime (1) ce qui conduit une fois de plus à penser que la créatine, partiellement au moins, pourrait n'avoir dans l'organisme qu'une existence momentanée.

Mais il est facile de voir pourtant que les albumines étudiées se suivent, quant à leurs capacités formatrices de créatine, dans un ordre exactement inverse de celui que présenterait leur classement en fonction du coefficient de rétention, c'est-à-dire de la valeur biologique. Les albumines du lait, très bien utilisées,

(1) Tout au moins quand il s'agit, comme c'est le cas ici, de quantités de créatine relativement faibles. Dans une étude toute récente, Terroine, Giaja et Bayle [19] provoquant chez des Porcs de grande taille une créatinurie considérable trouvent, chez deux sujets, une même quantité de créatine urinaire pour une même quantité d'azote total rejeté,

ne donnent jamais que des quantités minimes de créatine ; les albumines du Soja, puis celles du Maïs, puis enfin le Gluten, de moins en moins favorables au développement de l'organisme, fournissent de plus en plus de créatine.

Ces observations confirment et étendent celles antérieurement faites par Mac Collum et Steenbock [14] ; elles justifient pleinement la conception de Steenbock et Gross [11, 17]. Plus le déséquilibre est grand entre les besoins en acides aminés de l'organisme et les apports de l'albumine alimentaire, plus il reste d'acides aminés inutilisables parmi lesquels certains seront générateurs de créatine. Et c'est là une preuve, qui nous paraît difficile à contester, de la formation de créatine aux dépens des matières protéiques endogènes.

On remarquera, en outre, que cette formation de créatine se produit alors que le régime de l'animal renferme toujours une quantité considérable d'amidon. Rien ne s'opposerait donc, si la doctrine d'une conversion de la créatine en créatinine par intervention du glucose était exacte, à cette conversion. Or cette surabondance de glucose n'empêche nullement la variation d'excrétion de la créatine en fonction de la nature de l'albumine introduite. Si donc la créatine est, dans le métabolisme azoté, un corps transitoire — et de multiples faits nous le font croire bien volontiers — c'est vers des produits plus dégradés, urée peut-être, qu'elle se dirigerait, non vers la créatinine.

Conclusions.

1. Pour des régimes quantitativement identiques, complets, composés au mieux pour la croissance en ce qui regarde à la fois les quantités et les proportions relatives des matières protéiques et des aliments ternaires, le Porcelet rejette des quantités de créatine d'autant plus grandes que le coefficient d'utilisation azotée de la matière albuminoïde présente dans l'alimentation est plus faible. L'excrétion de la créatinine n'est pas sensiblement modifiée.

2. Le métabolisme exogène des substances protéiques comporte une formation plus ou moins abondante de créatine. Les matières albuminoïdes s'ordonnent, quant à leurs propriétés génératrices de créatine, dans un sens exactement inverse de celui que présente leur classement d'après leur valeur biologique.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Abderhalden (E.) und Buadze (S). — Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus, zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels. *Z f. exp. Med.*, 1930, **69**, 561-575.
2. Bergmann (M.) und Köster (H). — Über Arginin und seine Umwandlung in Ornithin. *Z. f, physiol. Chem.*, 1926, **159**, 179-189.
3. Bergmann (M) und Zerwas (L). — Synthese des Glykocyamin aus Arginin und Glykokoll. Ein Beitrag zur Kreatinfrage Z. *f. physiol. Chem.*, 1927, **172** 277.
4. Denis (W.) and Kramer (J. G.). — The influence of protein intake on creatine excretion in children. *J. of biol. Chem.*, 1917, **30**, 189-196.
5. Denis (W.) and Minot (A. S.). — The production of creatinuria in normal adults. *J. of biol. Chem.*, 1917, **31**, 561-566.
6. Folin (O.). — A theory of protein metabolism. *Am. J. of Physiol.*, 1905, **13**, 117-138.
7. Garot (L.). — L'excrétion des corps créatiniques au cours de l'inanition protéique. *Arch. int. Physiol* , 1927, **29**, 55-64.
8. Garot (L.). — L'élimination des corps créatiniques en fonction de la rétention azotée au cours de la croissance. *Arch. int. Physiol.*, 1927, **29**, 65-71.
9. Garot (L.). — L'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson sain. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1157-1159.

   Garot (L.). — L'influence des protides exogènes sur l'excrétion des corps créatiniques chez le nourrisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1159-1160.

   Garot (L). — Créatinurie et inanition protidique chez le nourrisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1160-1161.
10. Grant, Lorimer, Christman and Lewis (H.) — Exogenous arginine as the precursor of creatine in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1929, **27**, 231-233.
11. Gross (E. G) and Steenbock (H.). — Creatinuria.II.Arginine and cystine as precursors of creatine. *J. of biol. Chem.*, 1921, **47**, 33-43.
12. Hyde (E. C.) and Rose (W. C.).— Arginine feeding and creatine-creatinine excretion in man. *J. of biol. Chem.*, 1929, **84**, 535-541.
13. Lieben (F.) und Laszlo (D.). — Uber die Beziehungen des Kreatins zum Eiweiss und Kohlehydratstoff-Wechsel. *Bioch. Z.*, 1926, **176**, 403-430.

14. Mc Collum (E. V.) and Steenbock (H.). — On the creatine metabolism of the growing pig. *J. of biol. Chem.*, 1912, **13**, 209-219.
15. Rose (W. C.), Dimmitt (F. W) and Bartlett (H. L.). — Experimental studies on creatine and creatinine. VIII The alleged exogenous origin of urinary creatin in the protein of the diet. *J. of biol. Chem.*, 1918, **34**, 601-612.
16 Schumann (R.). — Zur Frage des Kreatin und Kreatininstoffwechsels beim Hunde. *Z. f. physiol. Chem.*, 1930, **186**, 104-110.
17. Steenbock (H.) and Gross (E. G.). — Creatinuria. I. Exogenous origin of urinary creatin. *J. of biol. Chem.*, 1918, **36**, 265-289.
18. Terroine (E. F.) et Mme Mahler-Mendler (A. M.). — Le métabolisme de l'azote pendant la croissance. *Arch. int. Physiol*, 1927, **28**, 101-224.
19. Terroine (E. F.), Giaja (A.) et Bayle (L.). — La formation de la créatine et des corps puriques de l'urine aux dépens des matières protéiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, 956-959.
20. Wang (C C), Hawks (J. E), Huddlestun (B.), Wood (A. A.) and Smith (E. A.). — The influence of high and low protein diet on the basal metabolism and the chemistry of blood and urine in normal women. *J. of Nutr.*, 1930, **3**, 79-98.

DEUXIÈME THÈSE.

Proposition donnée par la Faculté :

Miscibilité partielle des liquides.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 17 Décembre 1931.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Signé : E. ROTHE.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 19 Décembre 1931.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Universite,

Signé : J. DRESCH.

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER.